

Düsseldorf 1979
-

Die systemische Antibiotika-Prophylaxe
in der operativen Orthopädie

WINFRIED WINKELMANN
1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533920_0006

Aus der Orthopädischen Klinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K.P. Schulitz)

DIE SYSTEMISCHE ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER
OPERATIVEN ORTHOPÄDIE

Habilitationsschrift
zur
Erlangung der Venia legendi
einer
hohen medizinischen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Winfried Winkelmann
1979



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Knochen- und Haematomspiegel des Aminoglykosid-Antibiotikums Tobramycin	3
2.1. Literaturübersicht	3
2.2. Material und Methode	4
2.2.1. Standardoperation	4
2.2.2. Materialentnahme	6
2.2.3. Spiegelbestimmungen	8
2.2.4. Statistik	9
2.3. Ergebnisse	9
2.4. Diskussion	18
3. Antibiotikaspiegel in der Gelenkflüssigkeit	23
4. Die Beeinflußbarkeit eines akuten exogenen Knochen- bzw. Gelenkinfektes durch eine 3-tägige Antibiotika-Prophylaxe	24
4.1. Literaturübersicht	24
4.2. Vorversuche	32
4.2.1. Herstellung der Bakterienlösung	32
4.2.2. Versuchstiergruppen	33
4.2.3. Knochenentzündung	33
4.2.4. Gelenkentzündung	33
4.2.5. Beurteilung des postoperativen Verlaufs	34
4.2.6. Mikrobiologische Untersuchungen	35
4.3. Ergebnisse	35



	Seite
4.4. Hauptversuch	36
4.5. Ergebnisse	37
4.5.1. Unbehandelte Kaninchen	37
4.5.2. Behandelte Kaninchen	38
4.5.3. Bestimmung der BSG und Leukozytenzahl	38
4.5.4. Mikrobiologische Ergebnisse	39
4.6. Diskussion	40
Abbildungen und Tabellen	47
5. Klinische Studien	59
5.1. Die Häufigkeit postoperativer Infektionen in der Orthopädie	60
5.2. Die systemische Antibiotika-Prophylaxe bei orthopädischen Operationen	61
5.3. Das Erregerspektrum postoperativer Wundinfektionen	72
5.4. Die Herkunft der Infektionserreger	80
5.5. Nebenwirkungen der systemischen Antibiotika- Prophylaxe	82
5.6. Diskussion	87
5.7. Schlußfolgerungen	93
6. Zusammenfassung	95
7. Literaturverzeichnis	98

Einleitung und Fragestellung

Nach einigen orthopädischen Operationen treten trotz strengster intraoperativer Asepsis und schonendster Operationstechnik gehäuft postoperative Wundinfektionen auf. Für diese werden zusätzliche Maßnahmen zur Infektionsverhütung gefordert.

Weltweit verbreitet, aber in ihrer Wirksamkeit umstritten, ist die systemische Antibiotika-Prophylaxe. Sie bedeutet die unmittelbar praeoperativ begonnene und für kurze Zeit postoperativ fortgesetzte Antibiotika-Medikation.

Man geht von der Überlegung aus, daß während der Operation exogen oder endogen Bakterien in die Wunde eindringen. Wenn intraoperativ und Stunden bis wenige Tage postoperativ therapeutisch wirksame Konzentrationen eines bakteriziden Antibiotikums im Wundgebiet vorhanden sind, glaubt man, daß diese Bakterien - die Empfindlichkeit gegenüber dem verwendeten Antibiotikum vorausgesetzt - abgetötet bzw. in ihrer Zahl zumindest reduziert werden, so daß zusammen mit der körpereigenen Abwehr die manifeste Infektion verhindert werden kann.

Sowohl von mikrobiologischer als auch chirurgisch-orthopädischer Seite wird auf die Zunahme gram-negativer Wundinfektionen in den letzten Jahren hingewiesen (55, 75, 82, 88, 97, 110, 111, 117, 131, 147, 155, 157, 196).

In Anbetracht dessen sollten tierexperimentelle Untersuchungen am Kaninchen Erkenntnisse darüber geben, inwieweit eine Knochen- oder Gelenkinfektion durch einen gram-negativen Erreger (*Pseudomonas aeruginosa*) mit der prophylaktischen systemischen Anwendung des Aminoglykosid-Antibiotikums Tobramycin - einer speziell gegen diesen Keim besonders wirksamen antimikrobiellen Substanz - zu beeinflussen bzw. zu verhindern ist.

Es war zunächst zu prüfen, welche Tobramycin-Konzentrationen im Serum-, Haematom- und Knochengewebe nach einer einmaligen Injektion in einer therapeutisch vertretbaren Dosierung zu erwarten sind. Wir untersuchten, ob ein operativer Eingriff einen Einfluß auf die Wirkstoffkonzentration hat. Sofern möglich, sollten die Antibiotikumspiegel auch in der Gelenkflüssigkeit des Kniegelenkes bestimmt werden.

Bei den folgenden Infektionsversuchen war beabsichtigt, eine festgesetzte Keimzahl - die unbehandelt in jedem Fall eine reproduzierbare manifeste Infektion verursacht - in eine Knochenwunde bzw. in das Kniegelenk des Kaninchens zu injizieren. Die Antibiotika-Applikation sollte 1/2 Stunde vor der Bakterien-Inokulation beginnen und auf eine Dauer von 3 Tagen begrenzt sein.

Auf orthopädischem Fachgebiet liegen zahlreiche Arbeiten vor hinsichtlich der postoperativen Wundinfektionen sowie deren Beeinflussung durch eine systemische Antibiotika-Prophylaxe. Wir sind den Fragen nachgegangen, wie häufig in der Orthopädie eine derartige postoperative Komplikation auftritt und ob anhand der Ergebnisse klinischer Studien der Nachweis zu erbringen ist, daß die systemische Antibiotika-Prophylaxe die Wundinfektionsrate signifikant zu senken vermag. Teilaspekte, wie das Erregerspektrum postoperativer Wundinfektionen, die Herkunft der Infektionserreger sowie Nebenwirkungen der systemischen Antibiotika-Prophylaxe bedurften einer gesonderten Betrachtung.

Knochen- und Haematomspiegel des Aminoglykosid-Antibiotikums Tobramycin

2.1.

Literaturübersicht

Man findet in der Literatur zahlreiche Angaben über die Knochenspiegel der Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Lincomycin und Clindamycin sowie Fusidinsäure (10, 29, 30, 40, 41, 54, 61 - 63, 74, 76, 85, 86, 96, 130 - 133, 160, 166, 172, 177, 180, 181, 185, 189, 192, 199, 210, 211).

Von den Aminoglykosid-Antibiotika liegen Konzentrationsbestimmungen des Gentamicin in menschlichem Knochengewebe von VOLLENBRUCK (1972) sowie ROSIN u. Mitarb. (1974) vor, einige Angaben über die Gewebespiegel des Gentamicin und Sisomicin in der Kaninchen-Tibia von NORDEN (1975) sowie des Sisomicin im Hunde-Femur von SCHEER (1977).

Literaturangaben über Haematom- und Knochengewebespiegel des Tobramycin konnten wir nicht finden. Es wurde bisher auch noch nicht untersucht, inwieweit ein operativer Eingriff einen Einfluß auf die Serum- und insbesondere Haematom- und Knochengewebespiegel in unmittelbarer Nähe der Knochenwunde hat.

STARK u. Mitarb. bzw. HIGGINS und KASTNER beschrieben 1967 einen als Nebramycin bezeichneten neuen Aminoglykosid-Antibiotikakomplex. Als Faktor 6 aus diesem Komplex identifizierten KOCH und RHOADES (1970) Tobramycin. In zahlreichen in-vitro-Untersuchungen wurde die Wirksamkeit des Tobramycin gegen gram-positive und insbesondere gram-negative Keime hervorgehoben. Der in-vitro-Vergleich der neueren Aminoglykosid-Antibiotika - Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Amikacin - untereinander bzgl. der Wirksamkeit gegenüber gram-negativen Keimen ergab, daß Tobramycin seine

stärkste Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* entfaltet (27, 51, 59, 66, 77 - 79, 81, 89, 90, 99, 100, 107, 114, 144, 148, 154, 164, 190, 191).

2.2.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an 4 bis 5 Monate alten rassenreinen (weiße Neuseeländer) Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 2,3 kg durchgeführt. Vor Versuchsbeginn waren die Tiere bereits mindestens 7 Tage unter standardisierten atmosphärischen Bedingungen mit freiem Zugang zu Wasser und dem üblichen Trockenfutter gehalten worden.

Wir verwendeten handelsübliches Tobramycin* und richteten uns an die beim Menschen für Erwachsene empfohlene Tobramycin-Dosierung, die von SCHOUTENS u. Mitarb. (1973) mit 4 mg/kg KG u. Tag, von WALTER und HEILMEYER (1975) mit 3 mg/kg KG u. Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen, angegeben wird.

Zur Bestimmung des operations-unabhängigen Serumspiegels injizierten wir 3 Tieren 1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m., 8 Stunden später erfolgte eine Re-Injektion in gleicher Dosierung (Gruppe 0).

Für die operations-abhängigen Serum-, Haematom- und Knochen- gewebe-Spiegel stellten wir folgende Gruppen zusammen:

- | | |
|------------|---|
| Gruppe I | 15 Kaninchen erhielten eine einmalige Injektion von 1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m. <u>1/2 h prae op.</u> |
| Gruppe II | 15 Kaninchen erhielten eine einmalige Injektion von 1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m. <u>8 h post op.</u> |
| Gruppe III | 15 Kaninchen erhielten eine einmalige Injektion von 1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m. <u>72 h post op.</u> |

2.2.1.

Standardoperation

Nach Vorbehandlung mit Atropin i.m. und Anaesthesie mit Ketanest^R sowie Ätherinhalation Rasur des rechten Hinterlaufs und Hautdesinfektion. Unter sterilen Bedingungen Darstellung der lateralen Femur-Kondyle durch Hautschnitt und Ablösen der

* Gernebcin (Lilly): Charge-Nr. 114; 58,8 mg Tobramycin-Sulfat/ml



Abb. 1a und b: Standardoperation

a) Durch dreiecksförmiges Ablösen der Muskulatur wird ein Teil der lateralen Femur-Kondylenregion dargestellt. b) Aus der Kondyle ist mit einer Knochenstanze ($\varnothing$ 5 mm) ein Knochenzylinder von 5 mm Länge entnommen worden.

dort ansetzenden Muskeln. Aus der Femur-Kondyle Entnahme eines Knochenzylinders (5 mm Länge) mittels einer Knochenstanze (Durchmesser 5 mm) (Abb. 1a und 1b).

Aus dem Kondylenloch kam es regelmäßig zu einer Blutung. Um möglichst viel Haematom zu gewinnen, führten wir keine Blutstillung durch, die Hautwunde wurde rasch mit Einzelknopfnähten verschlossen.

2.2.2.

Materialentnahme

In der Gruppe 0 entnahmen wir das Blut (5 ml aus der rechten Ohrvene) 1/2, 1, 2, 3, 4 sowie 8 Stunden nach der Erstinjektion (unmittelbar vor der Re-Injektion), und zu gleichen Zeiten nach der Re-Injektion.

In den Gruppen I bis III wurde das Blut (wiederum aus der rechten Ohrvene), Haematom- sowie Knochengewebe 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach der Tobramycin-Injektion entnommen. Das Blut ließen wir 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen und gewannen dann durch Zentrifugieren das Serum. Die Tiere töteten wir mit einer Überdosis Trapanal^R intracardial.

Haematom: Nach steriler Wiederöffnung der Operationswunde stellten wir das Femur-Kondylenloch dar und entnahmen mit dem scharfen Löffel das Haematom aus dem Knochenloch sowie der darüberliegenden Muskulatur.

Mit einer feinen Metallsäge durchtrennten wir nach Herauspräparation den gesamten Femur in Längsrichtung.

Blutmark: Die Diaphyse des Kaninchens enthält ein sehr blut- und fettzellreiches Mark mit relativ wenigen Gefäßen und keinen Spongiosabälkchen (Abb. 2). Dieses ließ sich leicht mit dem scharfen Löffel herauslösen.

Spongiosa: Die distale Epi-Metaphyse des Kaninchen-Femurs ähnelt makro- und mikroskopisch der menschlichen Spongiosa (Abb. 3). Nach Durchtrennen des Knochens an der Grenze Diaphyse/Metaphyse entfernten wir mit der Luer-Zange den Gelenkknorpel sowie die Corticalis. Mit der kleinen Luer-Zange wurde dann die Spongiosa aus der unmittelbaren Nähe des Kondylenloches entnommen und soweit als möglich zerkleinert.

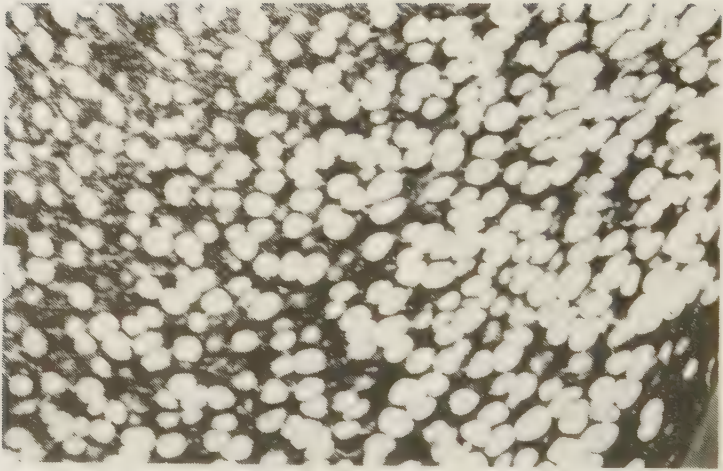


Abb. 2: Blut- und fettzellenreiches Mark der Diaphyse
des Kaninchens; HE-Färbung; Vergr. x 64

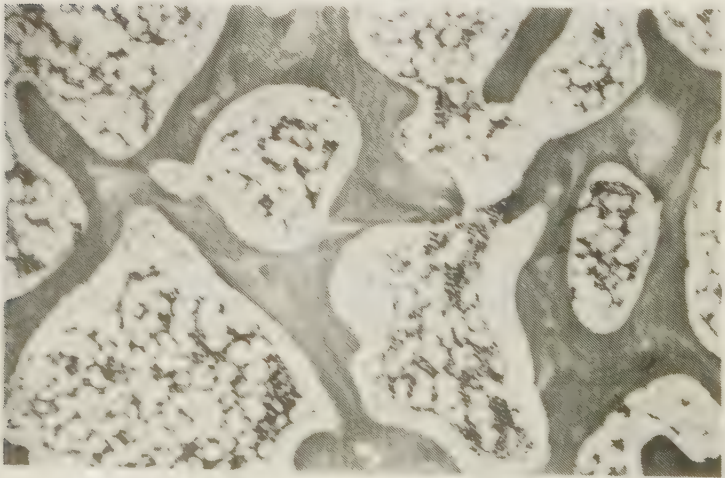


Abb. 3: Spongiosa der Femur-Kondyle des Kaninchens;
HE-Färbung; Vergr. x 32

Corticalis: Den distalen diaphysären corticalen Knochen säuberten wir sorgfältig mit einem scharfen Messer von anhaftendem Periost sowie Blutbestandteilen und pulverisierten ihn mit einer Metallfeile.

Sämtliche Serum-, Haematom- und Gewebeproben wurden sofort nach der Aufarbeitung in verschließbaren, sterilen Plastikbehältern bei minus 18° C eingefroren und umgehend zur weiteren Bearbeitung in das Hygiene-Institut der Universität Frankfurt (Direktor: Professor Dr. H. Knothe) transportiert.

2.2.3.

Spiegelbestimmung

Die Serum- und Gewebespiegel-Untersuchungen erfolgten im Agar-Diffusionstest (Lochplatten-Hemmtest). Als Testkeim wurde eine Sporensuspension von *B. subtilis* ATCC 6633, als Nährboden Antibiotic medium 5 (Difco) verwendet. Die Ableseung der Testplatten erfolgte nach 2-stündiger Prae-Diffusion sowie folgender Bebrütung bei 30° C für 20 Stunden. In Versuchen war die unterste Nachweisgrenze bei dieser Testanordnung für Tobramycin im Kaninchen-Serum und in physiologischer NaCl-Lösung (pH 7,4) mit 0,01 mcg/ml ermittelt worden.

Jeweils 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,25 und 0,125 handelsübliches Tobramycin/ml Pool-Serum von Kaninchen bzw. physiologischer NaCl-Lösung (pH 7,4) dienten als Standardreihen für die Serum-, Haematom- und Gewebespiegelbestimmungen.

Nach Auftauung der bei minus 18° C tiefgefrorenen Proben wurde die Spongiosa in einem Porzellanmörser noch weiter zerkleinert, je 0,5 g (Feuchtgewicht = Volumen) Haematom, Blutmark, Spongiosa sowie Corticalis-Pulver in 1,5 ml physiologischer NaCl-Lösung (pH 7,4) über 24 Stunden bei 4° C eluiert.

Die am Tage der Materialgewinnung hergestellten und ebenfalls bei minus 18° C tiefgefrorenen Standardlösungen wurden ebenfalls aufgetaut und bei 4° C über 24 Stunden stehen gelassen.

Das Pool-Serum von gleichrassigen gesunden Kaninchen sowie die verwendete physiologische NaCl-Lösung war vorher auf eventuelle antibakterielle Eigenaktivität getestet worden. Es erfolgte die Prüfung der Serum- bzw. Gewebeproben in 2 oder 3 Verdünnungen gegen die Standardreihen. Die Angaben der Haematom- und Gewebekonzentrationen bezogen sich pro Gramm Feuchtgewicht.

2.2.4.

Statistik

Die Zuteilung der Tiere zu den Gruppen 0 bis III erfolgte randomisiert über Zufallszahlen.

Sofern eine ausreichende Anzahl von Meßergebnissen vorlag, prüften wir mit der einfachen unbalancierten Varianzanalyse (Signifikanzgrenze 5%), ob Unterschiede bestehen zwischen operationsunabhängigen bzw. -abhängigen Serumspiegeln, zwischen den Serum-, Haematom- sowie Knochengewebespiegeln der Gruppe I bis III untereinander und zwischen Serumspiegeln und Haematom- bzw. Knochengewebespiegeln.

2.3.

Ergebnisse

Die Tabelle 1 zeigt die Tobramycin-Konzentrationen im Serum nach einer i.m. Injektion von 1,33 mg Tobramycin/kg KG sowie nach i.m. Re-Injektion der gleichen Dosis 8 Stunden später. Nach Erst- und Re-Injektion wurden zu den untereinander entsprechenden Entnahmezeiten verschieden hohe Serumspiegel gemessen. Ihre mittleren Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Der Verlauf der Tobramycin-Konzentration im Serum nach einmaliger Injektion und in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt ist in Tabelle 2 dargestellt. Der Konzentrationsabfall auf Werte unter die Nachweisgrenze erschien in der Gruppe II bzw. III langsamer als in der Gruppe I. Die statistische Prüfung der Serumspiegel aller 3 Gruppen jeweils zu den Entnahmezeiten 2 bzw. 4 Stunden post injectionem untereinander zeigte

keine signifikanten Unterschiede. Ebensowenig signifikant unterschieden sich die mittleren Serumspiegel der 3 Versuchsgruppen zu den Entnahmezeiten 2 bzw. 4 Stunden post injectionem ($\bar{x} = 0,83$; $\bar{x} = 0,34$) von den mittleren operationsunabhängigen Serumspiegeln dieser Entnahmezeiten ($\bar{x} = 1,2$; $\bar{x} = 0,3$). Von den Tobramycinspiegeln im Haematom nach einmaliger Injektion und in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt (Tab. 3) sind nur die Haematomspiegel der Gruppe I und II verwertbar.

Zur Spiegelbestimmung waren mindestens 0,5 ml Haematom erforderlich. Diese Menge konnte aus technischen Gründen in der Gruppe III in keinem Fall gewonnen werden; bei ihr fanden wir im Operationsbereich neben serösem Material nur noch geringe Mengen verfestigtes Haematom, das von fibrinoiden Membranen bedeckt war. Da eine Trennung dieser 3 Bestandteile nicht sicher möglich war, wird auf eine Wiedergabe der Meßwerte verzichtet.

Die mittleren Haematomspiegel der Gruppe I zu den Entnahmezeiten 2 und 4 Stunden post injectionem ($\bar{x} = 0,38$; $\bar{x} = 0,18$) unterschieden sich im Vergleich mit den entsprechenden Serumspiegeln der Tabelle 2 ($\bar{x} = 0,77$; $\bar{x} = 0,36$) statistisch nicht signifikant. Demgegenüber war in der Gruppe II 2 Stunden post injectionem der mittlere Haematomspiegel ($\bar{x} = 0,23$) signifikant niedriger als der zeitlich entsprechende Serumspiegel ($\bar{x} = 1,01$).

Die mittleren Spongiosaspiegel (Tab. 4) der 3 Versuchsgruppen waren zu den Entnahmezeiten 2 und 4 Stunden post injectionem von der gleichen Größenordnung, so daß sich eine statistische Prüfung erübrigte.

Der Vergleich mit den zeitlich entsprechenden Spiegeln des Serums ergab für die Versuchsgruppen I bzw. III zu den Entnahmezeiten 2 bzw. 4 Stunden post injectionem annähernd gleich hohe mittlere Tobramycinspiegel.

Bei Versuchsgruppe II war wegen der offensichtlich unterschiedlich großen Mittelwerte 2 Stunden post injectionem (Serumgruppe $\bar{x} = 1,01$; Spongiosagruppe $\bar{x} = 0,61$) eine statistische Prüfung notwendig. Die Varianzanalyse ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Die Blutmarkspiegel der 3 Versuchsgruppen (Tab. 5) schienen die nach 2 Stunden post injectionem erreichten mittleren Spiegelhöhen auch noch 24 Stunden später einzuhalten. Die Mittelwerte der Gruppen I bis III unterschieden sich untereinander zu den verschiedenen Entnahmezeiten nicht signifikant. Zu den Entnahmezeiten 2 bzw. 4 Stunden post injectionem bestanden gegenüber den zeitlich entsprechenden Serumspiegeln keine signifikanten Unterschiede.

In der Tabelle 6 sind die Corticalisspiegel nach einmaliger Injektion dargestellt. Lediglich zum Entnahmezeitpunkt 2 Stunden post injectionem konnten bei den 3 Versuchsgruppen verwertbare Spiegel gemessen werden (in Gruppe I nur bei 2 Versuchstieren). Eine aussagefähige statistische Prüfung entfiel deshalb.

Tab. 1:

Tobramycinspiegel im Serum (mcg/ml) nach Erstinjektion und Re-Injektion 8^h später
(jeweils 1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m.)

	Erstinjektion						Re-Injektion					
	Entnahmezeit nach Injektion (h)											
	1/2	1	2	3	4	8	1/2	1	2	3	4	8
Versuchstier	Serumspiegel											
x ₁	6,4	3,5	1,2	0,5	0,1	-	4,1	1,7	1,0	0,3	0,2	-
x ₂	5,7	4,1	1,6	0,6	0,5	0,04	7,1	3,0	1,7	0,9	0,4	0,01
x ₃	5,1	3,5	0,9	0,5	0,1	-	5,1	2,5	0,6	0,1	0,5	-
$\bar{x}$	5,73	3,77	1,23	0,53	0,23		5,43	2,40	1,10	0,43	0,36	

- unter der Nachweisgrenze

Tab. 2:

Tobramycinspiegel im Serum (mcg/ml) nach einmaliger
Injektion (1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m.) in
Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

		Entnahmezeit nach Injektion (h)				
		2	4	6	8	24
Versuchstier Gruppe	Versuchstier	Serumspiegel				
I (Injektion 1/2 h prae op)	x_a	0,93	0,44	-	-	-
	x_b	0,87	0,30	-	-	-
	x_c	0,52	0,33	-	-	-
	$\bar{x}$	0,77	0,36			
II (Injektion 8 h post op)	x_d	1,12	0,24	0,06	-	-
	x_e	1,21	0,69	0,04	-	-
	x_f	0,70	0,29	0,15	-	-
	$\bar{x}$	1,01	0,41	0,08		
III (Injektion 72 h post op)	x_g	0,92	0,28	0,07	0,04	-
	x_h	- *	0,27	0,08	0,06	-
	x_i	1,18	0,20	0,03	-	-
	$\bar{x}$		0,25	0,06		

- * Probe nicht zu verwerten

Tab. 3:

Tobramycinspiegel im Hämatom (mcg/g) nach einmaliger
Injektion (1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m.) in
Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

		Entnahmezeit nach Injektion (h)				
		2	4	6	8	24
Versuchstier Gruppe	Versuchstier	Hämatomspiegel				
I (Injektion 1/2 h prae op)	x_a	0,62	0,08	0,03	-	-
	x_b	0,38	0,04	-	-	-
	x_c	0,15	0,32*	-	-	-
	$\bar{x}$	0,38	0,18			
II (Injektion 8 h post op)	x_d	0,09	0,04	0,03	-	-
	x_e	0,22	0,27	0,06	-	-
	x_f	0,40	0,18	0,02	-	-
	$\bar{x}$	0,23	0,16	0,036		

* Meßfehler wahrscheinlich

Tab. 4:

Tobramycinspiegel in der Spongiosa (mcg/g) nach einmaliger Injektion (1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m.) in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

		Entnahmezeit nach Injektion (h)				
		2	4	6	8	24
Versuchstier Gruppe	Versuchstier	Spongiosaspiegel				
I (Injektion 1/2 h prae op)	x_a	0,53	0,34	0,15	0,10	-
	x_b	0,93	0,52	-	0,20	0,02
	x_c	0,65	0,28	0,12	-	0,06
	$\bar{x}$	0,70	0,38		0,10	
II (Injektion 8 h post op)	x_d	0,65	0,22	-	-	-
	x_e	0,78	0,73	0,10	0,11	0,14
	x_f	0,40	-	0,10	0,18	-
	$\bar{x}$	0,61				
III (Injektion 72 h post op)	x_g	0,58	0,40	0,09	0,15	0,04
	x_h	1,45	0,10	0,13	0,12	0,05
	x_i	0,62	0,27	0,13	0,16	0,08
	$\bar{x}$	0,88	0,26	0,12	0,14	0,06

Tab. 5:

Tobramycinspiegel im Blutmark (mcg/g) nach einmaliger Injektion (1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m.) in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

		Entnahmezeit nach Injektion (h)				
		2	4	6	8	24
Versuchstier Gruppe	Versuchstier	Blutmarkspiegel				
I (Injektion 1/2 h prae op)	x_a	0,39	0,43	0,67	0,56	0,61
	x_b	0,30	1,09	0,46	0,83	0,84
	x_c	0,70	0,54	0,51	0,34	0,73
	$\bar{x}$	0,46	0,71	0,55	0,58	0,73
II (Injektion 8 h post op)	x_d	0,49	0,49	0,45	0,55	0,45
	x_e	0,29	0,49	0,31	0,70	0,29
	x_f	0,64	0,42	0,47	0,45	0,19
	$\bar{x}$	0,47	0,47	0,41	0,57	0,31
III (Injektion 72 h post op)	x_g	0,23	0,54	0,64	0,12	0,43
	x_h	0,52	0,36	0,64	0,27	0,23
	x_i	0,34	0,59	0,53	0,51	0,33
	$\bar{x}$	0,36	0,49	0,60	0,30	0,33

Tab. 6:

Tobramycinspiegel in der Corticalis (mcg/g) nach einmaliger Injektion (1,33 mg Tobramycin/kg KG i.m.) in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

		Entnahmezeit nach Injektion (h)				
		2	4	6	8	24
Versuchstier Gruppe	Versuchstier	Corticalisspiegel				
I (Injektion 1/2 h prae op)	x_a	0,94	3,14*	1,54*	-	-
	x_b	0,63	-	-	0,54*	-
	x_c	-	-	-	-	-
	$\bar{x}$					
II (Injektion 8 h post op)	x_d	1,0	0,40	-	-	-
	x_e	0,99	0,59	-	-	-
	x_f	0,96	-	-	-	-
	$\bar{x}$	0,98				
III (Injektion 72 h post op)	x_g	0,17	-	-	-	-
	x_h	0,12	-	-	-	-
	x_i	0,22	-	-	-	-
	$\bar{x}$	0,17				

* Meßfehler wahrscheinlich

Diskussion

Sofern man die von uns ermittelten Serumspiegel mit denen beim Menschen nach einmaliger i.m. Injektion von Tobramycin in gleicher Dosis/kg KG vergleicht, läßt sich feststellen, daß beim Kaninchen 1/2 Stunde post injectionem etwa 30% höhere Serumspiegel gefunden werden, der Abfall ihrer Serumkonzentrationen erfolgt auch schneller auf nicht mehr meßbare Werte (66, 99, 107, 154, 164, 191).

Die nach gleicher Dosierung z.T. verschiedenen Serumspiegelspitzen führen RIFF und JACKSON (1971) bzw. GEDDES u. Mitarb. (1974) auf das unterschiedliche Verteilungsvolumen bezogen auf das Gesamtkörpergewicht zurück.

Im Tierversuch zeigte sich, daß der operative Eingriff an der Femurkondyle keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe der Serum-, Spongiosa sowie Blutmarkspiegel hatte.

Nach praeoperativer Injektion bestanden im Serum und Haematom 2 Stunden später keine unterschiedlichen Tobramycinspiegel. Injizierten wir das Antibiotikum erst 8 Stunden nach der Operation, so fand sich 2 Stunden danach im Vergleich zum Serumspiegel ein signifikant geringerer Haematomspiegel, nicht mehr jedoch zum Entnahmezeitpunkt 4 bzw. 6 Stunden post injectionem. Das sich verfestigende Haematom verzögert offensichtlich das Eindringen des Tobramycins.

Vergleichbare Untersuchungen über Haematomspiegel mit Aminoglykosid-Antibiotika liegen nicht vor. WILSON u. Mitarb. (1971) bzw. BOWERS u. Mitarb. (1973) konnten beim Hund nach einmaliger 30 Minuten praeoperativer i.v. Injektion von 25 000 I.E. Penicillin-G-Kalium bzw. 20 mg/kg KG Cephaloridin ebenfalls bis zur 2. Stunde post injectionem zwischen Haematom- und Serumspiegel keine Unterschiede feststellen. Dagegen waren bei ihnen ab der 3. Stunde immer höhere Haematom- als Serumspiegel nachzuweisen. Bei beiden Untersuchungen wurden die Spiegelbestimmungen zu den verschiedenen Entnahmezeiten jeweils nur an einem Versuchstier durchgeführt.

Unsere Spongiosaspiegel waren in der gleichen Größenordnung wie die zeitlich entsprechenden Serumspiegel.

Es fehlen ebenfalls vergleichbare Untersuchungen über Tobramycinspiegel im Knochengewebe. Wir können deshalb lediglich auf die Ergebnisse der Autoren zurückgreifen, die für derartige Bestimmungen andere Aminoglykosid-Antibiotika verwendeten (122, 142, 149, 189).

Von den neueren Aminoglykosiden werden ein ähnliches antimikrobielles Wirkungsspektrum sowie annähernd gleiche pharmakokinetische und toxikologische Eigenschaften angegeben (81, 100, 118, 120).

Eine vergleichende Betrachtung der vorhandenen Knochengewebespiegel der Aminoglykoside ist jedoch nur mit Vorbehalt möglich. Bei den Untersuchungen variierten Injektionsart und Dosierung, die Konzentrations-Bestimmungen erfolgten zum einen an menschlichem Knochengewebe bei unterschiedlich alten Patienten (VOLLENBRUCK 1972, ROSIN u. Mitarb. 1974) zum anderen bei Kaninchen oder Hunden (NORDEN 1975, SCHEER 1977), des weiteren unterschieden sich die Präparations- sowie Antibiotika-Bestimmungsmethoden von den unseren.

VOLLENBRUCK (1972) sowie ROSIN u. Mitarb. (1974) fanden nach einmaliger i.v. Injektion von 80 mg Gentamicin immer deutlich niedrigere Konzentrationen in der Spongiosa (Blut-spongiosa), als die zeitlich entsprechenden Serumspiegel. NORDEN (1975) pulverisierte nach Tieffrieren gemeinsam Corticalis sowie Spongiosa der Kaninchentibia. Er fand nach einmaliger subkutaner Gentamicin-Injektion (5 mg/kg KG) sowie Sisomicin-Injektion (10 mg/kg KG) nach 2 Stunden zunächst niedrigere Knochen- als Serumkonzentrationen, nach 4 bzw. 6 Stunden waren die Spiegel bei beiden Antibiotika im Knochen bzw. Serum annähernd gleich.

SCHEER (1974) gab nach einmaliger i.m. Injektion von 5 bzw. 10 mg Sisomicin/kg KG am Röhrenknochen des Hundes 1 Stunde nach der Injektion auch niedrigere Knochen- als Serumspiegel an. Bei ihm fehlt eine Beschreibung der Präparations- und Antibiotika-Bestimmungsmethodik.

Bei unseren Angaben der Antibiotikaspiegel in den verschiedenen Knochengewebe ist zu berücksichtigen, daß der Antibiotikagehalt des Blutanteils der Gewebeprobe nicht gesondert bestimmt wurde.

Auch wenn eine Trennung in einzelne Knochengewebeanteile - Blutmark, Spongiosa sowie Corticalis - erfolgt, stellen die jeweils in den zerkleinerten bzw. homogenisierten Proben gewonnenen Antibiotikaspiegel nur Durchschnittskonzentrationen dar. Sie lassen keine Aussage über die reale Verteilung zwischen intra- und extravasalen Wirkstoffgehalten zu.

ROSIN u. Mitarb. (1974) versuchten erstmalig, den freien extravasalen Antibiotikagehalt im gesunden Knochen zu bestimmen. Die intravasalen Spiegel wurden simultan zum Gewebespiegel gemessen, der extravasale Serumspiegel dagegen mittels Haemoglobin-Messung berechnet. Für Gentamicin ließ sich aufgrund ihrer Ergebnisse zeigen, daß nach einer i.v. Injektion innerhalb der nächsten 2 Stunden keine meßbare Diffusion in das Knochengewebe festzustellen war. FITZGERALD (1978) verwendete zur Bestimmung des Extravasalraumes eine transkapilläre Extraktion mit Hilfe der Isotopentechnik. Er fand für verschiedene Antibiotika eine engere Korrelation zum zeitlich entsprechenden Serumspiegel als generell angegeben bzw. vermutet wurde, wenn lediglich die Bestimmung des Antibiotikagehaltes der gesamten Knochenprobe erfolgte.

PLAUE u. Mitarb. (1976, 1978, 1979) bestimmten bei ihren Untersuchungen der Gewebespiegel des Thienylcarbenicillins bzw. Cefamandols zunächst das IgM im Eluat und errechneten den Blutanteil der Gewebeprobe. In späteren Untersuchungen (1978) führten sie zu diesem Zweck einen quantitativen Dextran-Nachweis durch. Sie fanden für die Muskulatur, Subkutis sowie Corticalis eine gute Übereinstimmung der mittels Haemoglobin-Messung oder Dextran-Methode gewonnenen Blutgehaltswerte, jedoch niedrigere Spiegel in der Blutspongiosa.

Es wird angenommen, daß mit der Haemoglobin-Messung in der Blutspongiosa auch die Erythrozyten-Vorstufen mit-erfaßt werden, und die Werte deshalb zu hoch sind.

In ihren letzten Untersuchungen versuchten ILAUE u. Mitarb. (1979) den interstitiellen Perfusionsraum quantitativ abzugrenzen. Sie bestimmten durch Gefriertrocknung den Wassergehalt der Gewebeproben, da nach ihrer Meinung der für den wasserlöslichen Anteil des Wirkstoffs zur Verfügung stehende Perfusionsraum vernünftigerweise nicht wesentlich größer sein kann als das Volumen des Gewebewassers.

Bei der makroskopischen und insbesondere mikroskopischen Untersuchung des Femurs unserer Kaninchen fanden wir, daß die Kondylen und der unmittelbar proximal der Epiphysenfuge liegende Femuranteil aus spongiösem, sehr blutmarkreichem Knochen bestand. Die Diaphyse dagegen enthielt nur Blutmark. Die Corticalis sowie Spongiosabälkchen zeigten einen lamellären Knochenaufbau. Das Blutmark im spongiösen Bereich bestand aus Markstroma, weiten venösen Sinus, Markparenchym und Fettzellen. In der Diaphyse waren weniger venöse Sinus zu erkennen.

Offensichtlich sind die im Vergleich zum entsprechenden Serumspiegel gefundenen gleich hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Kaninchenspongiosa auf den großen Blutanteil in diesem Gewebe zurückzuführen. Das Blutmark der Diaphyse zeigte ebenfalls eine hohe Antibiotikum-Konzentration. Es muß offen bleiben, warum die nach 2 Stunden post injectionem erreichten Blutmarkspiegel praktisch über 24 Stunden konstant blieben.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen sind die von uns ermittelten Corticalis-Spiegel prozentual zum entsprechenden Serumspiegel z.T. sehr hoch. Hier ist einerseits ebenfalls ein hoher intravasaler Blutanteil mitbestimmt worden, andererseits kann auch nicht ausgeschlossen werden, daß

trotz sorgfältiger Präparation noch anhaftendes Ieriost und Blut mitverwertet wurde.

In einer Reihe von Publikationen wurden in den letzten Jahren in in-vitro-Versuchen die antibiotische Aktivität des Tobramycins gegenüber den verschiedenen Bakterienstämmen bestimmt (27, 59, 77 - 79, 81, 89, 90, 148, 190).

Aufgrund der Literaturangaben wären demnach mit den von uns gefundenen maximalen Haematom- und Knochengewebespiegeln (als Durchschnittskonzentration der jeweiligen Gewebeprobe) 80 bis 100% Stämme von *Staphylococcus aureus*, 50 bis 90% *Pseudomonas*, 30 bis 90% indol-negative *Proteus*arten, 40 bis 90% *E. coli*, 50 bis 90% *Klebsiella* in vitro bakteriostatisch bzw. bakterizid zu beeinflussen. Demgegenüber könnte das Wachstum von *Streptococcus pyogenes*, Enterokokken, Pneumokokken, indol-positive *Proteus*arten, *Serratia* sowie *Providencia* nur in einem unwesentlichen Prozentsatz gehemmt werden.

Bereits in vitro würden also für einen nicht unerheblichen Prozentsatz von gram-negativen Erregern Wirkungslücken bestehen.

Bei einer prophylaktischen Anwendung eines Antibiotikums sind im Wundgebiet die unmittelbar wirksamen Haematom- und extravasalen Knochengewebespiegel von entscheidender Bedeutung.

In den weiteren Versuchen war zu klären, ob mit einer prophylaktischen Tobramycingabe gerade in dem Knochenabschnitt, in dem die Spiegelbestimmungen durchgeführt worden waren, eine Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* verhindert werden kann.

3. Antibiotikaspiegel in der Gelenkflüssigkeit

Im Hinblick auf die folgenden Versuche der Beeinflußbarkeit eines akuten Gelenkinfektes durch eine Antibiotika-Prophylaxe war die Frage von Bedeutung, welche Antibiotikumkanzentrationen in der Gelenkflüssigkeit eines gesunden Gelenkes zu erreichen sind.

Zur Spiegelbestimmung in der beschriebenen Methodik wären mindestens 0,5 ml Gelenkflüssigkeit erforderlich gewesen. Das gesunde Kniegelenk des Kaninchens enthält jedoch nur minimale Mengen Flüssigkeit, die sich auch nach Eröffnung des Gelenkes nicht abpunktieren lassen. Es war deshalb nicht möglich, die Tobramycin-Konzentrationen im Gelenk zu bestimmen.

Bei Durchsicht der entsprechenden Literatur fanden wir zwar zahlreiche Arbeiten über Spiegelbestimmungen der verschiedenen Antibiotika (einschließlich Tobramycin) in der Gelenkflüssigkeit, sämtliche Untersuchungen erfolgten jedoch bei traumatischem oder entzündlichem (bakteriell, rheumatisch) Gelenkerguß (5, 23, 32, 35, 52, 57, 65, 71, 72, 105, 112, 113, 121, 136, 138, 187, 197, 200).

In den Arbeiten zeigten sich für die einzelnen Antibiotika beim Vergleich der Gelenkspiegel zum Serumspiegel immer mindestens ein Verteilungsquotient von 1 : 2, in vielen Fällen war der Antibiotikagehalt der Gelenkflüssigkeit gleich oder höher als der zeitlich entsprechende Serumspiegel.

Wir versuchten später während der 3 Behandlungstage, bei den Infektionsversuchen eine ausreichende Menge von Gelenkflüssigkeit zu gewinnen. Aber auch dies gelang nicht; ein Gelenkerguß entwickelte sich erst in den folgenden Tagen nach Beendigung der antibiotischen Therapie.

4. Die Beeinflußbarkeit eines akuten exogenen Knochen-
bzw. Gelenkinfektes durch eine 3-tägige
Antibiotika-Prophylaxe

4.1. Literaturübersicht

Es liegen nur wenige experimentelle Untersuchungen vor, in denen man sich mit der Frage einer Antibiotika-Prophylaxe oder des frühest möglichen Therapiebeginns einer exogenen Knochen- und Gelenkentzündung auseinandergesetzt hat (BARDENHEIER u. Mitarb. 1966, ORCHARD und STAMP 1968, BOWERS u. Mitarb. 1973, van WINGERDEN u. Mitarb. 1974, SCHURMAN u. Mitarb. 1975).

1. Knocheninfektion

BOWERS u. Mitarb. (1973) sägten bei Hunden aus dem Femur ein Corticalis-Fenster und entfernten die darunterliegende Spongiosa.

In einer ersten Versuchsreihe bestimmten sie nach einer einmaligen oder mehrmaligen Injektion von 20 mg/kg KG Cephaloridin die Spiegel im Serum und im Haematom der Knochenhöhle. Die (erste) Injektion erfolgte jeweils 1/2 Stunde vor der Operation i.v..

Für die Infektionsversuche verwendeten sie einen Staphylococcus aureus-Stamm, dessen minimale Hemmkonzentration gegenüber Cephaloridin 0,048 mcg/ml betrug. Anhand der bestimmten Serum- bzw. Haematomspiegel konnten sie zeigen, daß die minimale Hemmkonzentration jeweils für mehrere Stunden um ein Vielfaches überschritten wurde (bei den Haematomspiegeln auch noch nach über 24 Stunden).

Die lokalen sowie systemischen Infektzeichen waren abhängig von der Menge der in die Knochenhöhle injizierten Bakterien. Für den eigentlichen Versuch wählten sie die Keimzahl von 5×10^5 Staphylokokken/ml. Bei einer Verlaufsbeobachtung von 7 Tagen waren bei allen unbehandelten Tieren lokal makro-

und mikroskopisch Entzündungszeichen, ein positiver bakteriologischer Befund sowie als systemische Reaktion Fieber festzustellen.

Mit der Cephaloridin-Behandlung 20 mg/kg KG 1/2 Stunde praeoperativ i.v. und 5 weitere postoperative i.m.-Injektionen der gleichen Dosis in 8-stündigem Abstand waren bei 6 Versuchstieren nach einer Beobachtungszeit von 5 Tagen (1 Tier) und 7 Tagen (5 Tiere) keine systemischen oder lokalen Entzündungszeichen nachweisbar, die mikrobiologische Untersuchung ergab in jedem Fall einen negativen Befund.

Wurde die antibiotische Behandlung (5 i.m.-Einzelinjektionen à 20 mg Cephaloridin/kg KG) erst 6 bis 56 Stunden postoperativ begonnen, konnte nach einer Beobachtungszeit von 7 Tagen in allen Fällen ein positiver mikrobiologischer Befund erhoben werden. Lokale Entzündungszeichen fehlten bei den Tieren, bei denen die Behandlung bis 12 Stunden postoperativ begonnen worden war.

Van WINGERDEN u. Mitarb. (1974) erzeugten erstmalig mit einem gram-negativen Keim Knocheninfektionen. Sie injizierten nach dem SCHEMAN-Modell (1941) 0,1 ml einer 5%-igen Natriummorrhuate-Lösung in die proximale Kaninchen-Tibia und anschließend 10^6 Bakterien eines *Pseudomonas aeruginosa*-Stammes. Es war beabsichtigt, die Wirksamkeit der Mono- bzw. Kombinationstherapie von Sisomicin und Carbenicillin auf die manifeste *Pseudomonas*-Osteomyelitis zu prüfen. Um zu verhindern, daß die Tiere an der akuten Bakteriämie verstarben, bekamen sie - mit Ausnahme einer Versuchsgruppe von 5 Tieren (siehe unten) - eine 4-tägige "initial prophylaxis" mit Gentamicin, die unmittelbar postoperativ begonnen wurde. Die minimale Hemmkonzentration des *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Gentamicin betrug 0,25 mcg/ml. Ihre "unbehandelten" Kontrolltiere erhielten somit auch für 4 Tage eine Therapie mit Gentamicin (4 mg/kg KG auf 3 Einzeldosen). 9 von 10 diese Tiere entwickelten (bei Verlaufsbeobachtung bis 6 Wochen) eine Osteomyelitis mit positivem bakteriologischem Befund.

Ohne zusätzliche Injektion von Natriummorrhuate ließ sich keine Osteomyelitis erzeugen.

Die minimale Hemmkonzentration des *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Sisomicin betrug 0,18 mcg/ml, gegenüber Carbenicillin 15 mcg/ml. Die Verfasser bestimmten die Serumspiegel nach einmaliger Injektion von 250 mg Carbenicillin und erreichten nach 1 Stunde 360 mcg/ml, nach 2 Stunden 60 mcg/ml, nach 4 Stunden war kein Nachweis von Carbenicillin im Serum mehr möglich. Injizierten sie 0,75 mg Sisomicin, so fanden sich nach 1 Stunde 0,366 mcg/ml sowie nach 2 Stunden 0,183 mcg/ml im Serum.

5 Versuchstiere erhielten ab dem Operationstag für 2 Wochen nur die Kombinationstherapie von 500 mg/kg KG Carbenicillin und 1,5 mg/kg KG Sisomicin verteilt auf 2 Einzeldosen/Tag. Nach 6 Wochen war bei 3 Tieren noch ein positiver bakteriologischer Befund zu erheben, obwohl makroskopisch keine Zeichen einer Entzündung vorlagen.

Wurde die Kombinationstherapie erst am 11. postoperativen Tag begonnen, fand sich nach 6 Wochen bei 4 von 5 Tieren noch ein positiver bakteriologischer Befund. Demgegenüber war mit der Kombinationstherapie bei Beginn am 11. postoperativen Tag und 3- bzw. 4-wöchiger Dauer bei 19 Versuchstieren 18-mal eine Sterilität erzeugt worden.

2. Gelenkinfektion

BARDENHEIER u. Mitarb. (1966) injizierten 10^8 bis 10^9 Bakterien eines *Staphylococcus aureus*-Stammes in das Kniegelenk des Kaninchens. Die Therapie mit Penicillin G begann immer am 3. Tag nach der Infektion. Die minimale Hemmkonzentration des *Staphylococcus aureus* betrug weniger als 0,1 I.E. Penicillin-G-Kalium/ml.

Von 90 infizierten Tieren verstarben 33 innerhalb der ersten 3 Tage an den Folgen der Infektion.

Beim Vergleich der 3 Therapieformen - intraartikuläre Injektion von 150 000 I.E. Benzathin-Penicillin G täglich für 5 Tage,

50 000 I.E. Penicillin-G-Kalium/kg KG i.m. alle 4 Stunden bis zur Sterilität des Gelenkes sowie 50 000 I.E. Penicillin-G-Kalium/kg KG i.m. alle 4 Stunden und Arthrotomie mit Gelenkspülung bis zur Gelenksterilität - bekamen sie im Mittel in 7,9, 9,85 und 8 Tagen eine Keimfreiheit des Gelenkes.

ORCHARD und STAMP (1968) injizierten ebenfalls 10^8 bis 10^9 Staphylokokken in das Kniegelenk des Kaninchens. Die minimale Hemmkonzentration lag unter 0,1 I.E. Penicillin-G-Kalium/ml. In der ersten Gruppe erhielten die Tiere mit der Injektion des Inokulums 150 000 I.E. Benzathin-Penicillin G intraartikulär, jeweils nach 24 Stunden noch einmal die gleiche Dosis in das Gelenk. In der zweiten Gruppe begann die Therapie am 1. Tag nach der Infektion mit 150 000 I.E. Benzathin-Penicillin G intraartikulär täglich für 5 Tage, in der dritten Gruppe am 2. Tag nach der Infektion mit gleicher Dosierung und Therapiedauer. Die Gelenke waren im Durchschnitt nach 2,8, 3,3 bzw. 4,6 Tagen steril.

SCHURMAN u. Mitarb. (1975) benötigten 660 Bakterien eines Staphylococcus aureus-Stammes, um in 50% (ID_{50}) einen Gelenkinfekt zu erzeugen. Sie prüften die Wirksamkeit einer vor bzw. nach Bakterieninokulation begonnenen Therapie mit Methicillin, Cephacetril und Clindamycin; entweder als einmalige Injektion (Methicillin oder Clindamycin) oder nach Einmalgabe und/oder mehrfacher Re-Injektion (Cephacetril). Die minimale Hemmkonzentration des Staphylococcus aureus betrug 0,78 mcg Methicillin/ml, 3,12 mcg Cephacetril/ml sowie 0,195 mcg Clindamycin/ml.

Bei allen behandelten Tieren ließ sich eine Steigerung des ID_{50} -Inokulums erzielen. Am eindrucksvollsten war diese ($1,2 \times 10^8$ Bakterien), sofern Cephacetril (50 mg/kg KG) eine Stunde vor der Inokulation sowie 6 weitere Injektionen der gleichen Dosis in 12-stündigem Abstand danach injiziert wurde. Beginn die Therapie mit Cephacetril (in gleicher Dosierung, 6 Injektionen in 12-stündigem Abstand) erst 6 Stunden bzw.

24 Stunden nach der Bakterieninokulation, ließ sich die ID_{50} nur auf $9,1 \times 10^6$ bzw. $4,6 \times 10^6$ steigern.

3. Andere experimentelle Infektionen

Für die Diskussion sind noch folgende Arbeiten von Bedeutung:
BURKE (1961) verursachte bei Meerschweinchen einerseits mit subkutaner Injektion zum anderen durch Einspritzen in Hautwunden von 0,1 ml einer Staphylococcus aureus-Suspension Haut- und Wundinfektionen.

Als Kriterium der Infektion bestimmte er nach 24 bis 30 Stunden den Durchmesser der Hautrötung und Induration. Er behandelte mit Penicillin-G-Kalium (20 000 bis 100 000 I.E.), Erythromycin (0,1 mg/kg KG), Chloramphenicol (0,1 mg/kg KG) sowie Achromycin (0,1 mg/kg KG), jeweils als Einzeldosis (bei Penicillin-G-Kalium z.T. 2 x 1 Injektion) intravenös. Der Staphylococcus aureus-Stamm war empfindlich gegen alle verwendeten Antibiotika, eine Angabe der jeweiligen minimalen Hemmkonzentration liegt nicht vor.

Als Kontrollgruppen dienten unbehandelte Tiere, denen virulente oder abgetötete Staphylokokken injiziert worden waren. Bei ihnen betrug der Durchmesser der Hautrötung bzw. Induration 3 mm sofern abgetötete Staphylokokken, 10 mm sofern virulente Staphylokokken verwendet wurden. Die Messungen erfolgten nach 24 Stunden in stündlichem Abstand. Bei Injektion des Antibiotikums 1 Stunde vor sowie zum Zeitpunkt der Inokulation betrug der Durchmesser der Hautrötung bzw. Induration für alle verwendeten Antibiotika (Penicillin-G-Kalium 20 000 I.E.) 24 Stunden nach der Bakterieninokulation zwischen 4 mm und 5 mm. Ab Injektion 1 Stunde nach der Inokulation nahm er konstant zu; begann die Behandlung erst 3 Stunden nach der Inokulation war kein Unterschied mehr zu den mit virulenten Staphylokokken infizierten und unbehandelten Tieren festzustellen. 100 000 I.E. Penicillin-G-Kalium als Einzeldosis oder 2 x 50 000 I.E. 4 bis 16 Stunden nach der Bakterieninokulation injiziert zeigten ebensowenig einen Effekt.

ALEXANDER und ALTMEIER (1965) nähten bei Meerschweinchen sowie Hunden in eine oder mehrere Hautwunden einen Seidenfaden ein, dessen Enden aus den Wunddecken herausragten. Ein Fadenende wurde für 1 Minute in eine Staphylococcus aureus-Suspension eingetaucht und dann in die Wunde hineingezogen. In Vorversuchen war ermittelt worden, welche Fadenlänge für das jeweils gewünschte Inokulum aus einer Bakteriensuspension mit bekannter Bakterienzahl/ml aufgesaugt werden mußte. Sie bildeten zahlreiche Versuchsgruppen, in denen sie mit einer unterschiedlich großen Keimzahl die Wunden entweder direkt nach der Operation oder in den folgenden 7 postoperativen Tagen infizierten. Alle Tiere wurden 4 Tage nach der Inokulation getötet. Bei den infizierten Wunden erfolgte die Beurteilung anhand 4 Schweregradensowie mikrobiologischer Untersuchung mit Phagentypisierung und Sensibilitätsbestimmung.

Sie behandelten mit Penicillin G (2 000 bis 6 000 I.E./kg KG i.m., alle 6 Stunden für 3 oder 6 1/2 Tage). Der Beginn der Behandlung war bei dem einen Teil der Gruppen 12 Stunden vor, bei dem anderen 12 Stunden nach der Operation. Analog den behandelten Tieren beobachteten sie eine gleich große Anzahl unbehandelter Tiere als Kontrollgruppen. Bei den Versuchen an Meerschweinchen wurde ein Staphylococcus aureus-Stamm mit der MHK von 0,049 I.E. Penicillin (ohne nähere Angabe) pro ml verwendet, bei den Hunden ein Stamm mit der MHK von 0,195 I.E. Penicillin (ohne nähere Angabe) pro ml.

Aus der Vielzahl der einzelnen Befunde kann man folgendermaßen zusammenfassen: Eine Wundinfektion ließ sich bei den unbehandelten Tieren mit zunehmendem Abstand der Inokulation von der Operation respektive Wundheilung immer weniger deutlich erzeugen, hierbei war der Effekt zudem abhängig von der Größe des Inokulums. Die besten Therapieergebnisse erzielten sie, sofern die Penicillin-Applikation 12 Stunden vor der Operation begonnen wurde. Es ließen sich mehr Wunden durch eine höhere Dosierung sterilisieren.

WOOD und SMITH (1956) untersuchten in vitro und in vivo die Wirkung von Penicillin G auf Pneumokokken oder β -hämolyisierende Streptokokken.

In den in-vitro-Versuchen zeigten sie, daß die bakterizide Wirkung des Penicillin-G-Natrium (in einer Konzentration von 1 I.E. Penicillin G/ml) nur in der logarithmischen Phase des Wachstums erfolgt. Wurde das Antibiotikum erst nach 12-stündiger Bebrütung dem Kulturmedium hinzugegeben, war die Absterberate gleich der unbehandelten Kulturen.

Histologisch untersuchten sie pneumonische (Pneumokokken) Lungenläsionen bei weißen Ratten. Unbehandelte Tiere hatten in der äußeren ödematösen Schicht der Infektionsherde massenhaft Bakterien. Bereits 12 Stunden nach Beginn einer Penicillin-Therapie (3 000 I.E. Procain-Penicillin G i.m. alle 12 Stunden, insgesamt 5 Injektionen, dann alle 24 Stunden bis zum Versuchsende) waren in dieser Schicht keine lebenden Keime mehr nachzuweisen. Zahlreiche Bakterien fanden sie dagegen in der zentralen Region des Infektionsherdes. Ihrer Meinung nach konnten hier die Pneumokokken infolge zu geringer Penicillin-Konzentration sich bis zu ihrer lokal maximal möglichen Populationsdichte vermehren. In der folgenden metabolischen Ruhephase waren sie dann trotz mehrtägiger Behandlung antibiotisch nicht mehr zu beeinflussen. Im Gegensatz zu den äußeren Schichten bestand hier eine deutliche phagozytäre Aktivität.

Wurden Pneumokokken-Kulturen (von zentralem Eiter) nach 4-stündiger Bebrütung mit Penicillin-G-Natrium behandelt, war keine nennenswerte Absterberate zu erkennen.

Die Verfasser verweisen in diesem Zusammenhang auf die Untersuchungen von SKINSNES (1948), der zeigen konnte, daß die Aktivität von Penicillin G durch Eiter nicht wesentlich beeinflußt wird. WOOD und SMITH weisen jedoch darauf hin, daß das Wachstum der Bakterien im Eiter (ernährungsbedingt) nur schlecht möglich ist und somit indirekt die antimikrobielle Aktivität des Penicillins abgeblockt wird.

EAGLE (1952) inokulierte 10^3 β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A in den Muskel der Maus. 3 Stunden später hatten diese sich auf 10^4 , nach 6 Stunden auf $22,5 \times 10^4$, nach 9 Stunden auf 5×10^6 Keime vermehrt. Danach war nur noch eine geringe Zunahme der Bakterienzahl zu beobachten. Eine einmalige Injektion von 5 000 I.E. Procain-Penicillin G, die 3 oder 6 Stunden nach der Inokulation injiziert wurde, führte zu einem raschen Abfall der Bakterienzahl. 4 Stunden nach der Injektion des Antibiotikums konnten nur noch $1/10\ 000$ der ursprünglichen Bakterienzahl nachgewiesen werden. Begannte die Therapie mit einer einmaligen Dosis erst 12 oder 24 Stunden nach der Inokulation, war ein bakterizider Effekt nur noch bei $1/4$ der Tiere zu erzielen.

Es verstarben in diesen Gruppen etwa gleich viele wie in den unbehandelten. Den gleichen Therapieerfolg bzw. Mißerfolg konnten sie erreichen, sofern nach 24 Stunden die Tiere erneut mit 1 000 Keimen inokuliert wurden.

Bei Erhöhung des Inokulums auf 5×10^7 Bakterien war die therapeutische Wirkung von Procain-Penicillin G bereits bei Therapiebeginn 3 Stunden nach der Inokulation deutlich herabgesetzt. Die Wirkung verschiedener hoher Dosen von Procain-Penicillin G prüften sie nach Inokulation von 2×10^6 Bakterien. Währte die Infektion bereits 24 Stunden, war selbst mit einer hohen Dosierung und mehrfachen Re-Injektionen die Reduktion der Bakterienzahl sehr unterschiedlich, insgesamt wesentlich ineffektiver als bei frühzeitigem Beginn der Therapie.

Auch sie schließen aus ihren Versuchen, daß nach Erreichen einer maximalen Populationsdichte die Bakterien infolge der Ruhephase unempfindlich gegen das Antibiotikum werden, die 'Sterilisierung' erfordert Tage anstatt wenige Stunden bei sofortigem Therapiebeginn. Ein hohes primäres Inokulum erreicht schneller seine maximale Populationsdichte. Um dieses wirkungsvoll bakterizid zu beeinflussen, waren keine exzessiv hohen Antibiotika-Konzentrationen notwendig, entscheidend war der Zeitpunkt des Therapiebeginns.

1.2.

Vorversuche

Die Vorversuche wurden an 3 bis 4 Monate alten rassenreinen Kaninchen (weiße Neuseeländer) mit einem Durchschnittsgewicht von 2,0 kg durchgeführt. Es sollte ermittelt werden, welche Keimzahl eines *Pseudomonas aeruginosa*-Stammes unbekannter Virulenz notwendig ist, um unbehandelt innerhalb von 7 Tagen in jedem Fall bei den Kaninchen eine postoperative Osteomyelitis bzw. nach Gelenk-Injektion eine Arthritis zu erzeugen. 7 Tage nach der Bakterien-Inokulation forderten wir neben eindeutigen Lokalentzündungszeichen mit positivem bakteriologischem Befund zusätzlich einen reduzierten Allgemeinzustand.

1.2.1.

Herstellung der Bakteriensuspension

Aus der Stamm-Sammlung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf (Direktor: Professor Dr. P. Naumann) standen 2 gegenüber Tobramycin voll sensible *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme zur Verfügung (Stamm Nr. 40 und 50). Die minimale Hemmkonzentration betrug bei beiden Stämmen 0,5 mcg Tobramycin/ml.

Der *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm wurde jeweils vom Müller-Hinton-Schrägagar auf einen Plattenagar gleicher Art überimpft, von diesem nach 24-stündiger Bebrütungszeit bei 37° C eine mittelgroße Kolonie in 5 ml Müller-Hinton-Brühe übertragen und für 18 Stunden bei 37° C bebrütet. Von der gewonnenen Bakteriensuspension erfolgte die Herstellung einer logarithmischen Reihe bis zu der Verdünnung von 10^{-12} . Von jeder Verdünnung wurden 0,2 ml auf eine Müller-Hinton-Agarplatte ausgespatelt und 24 Stunden bei 37° C bebrütet, die Platten mit Einzelkolonien-Wachstum ausgezählt, nach Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor ließ sich die Anzahl der Bakterien/ml berechnen.

Es war beabsichtigt, von den beiden *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen die Keimzahlen 10^5 , 10^6 und 10^7 zu prüfen. Das Volumen des Inokulums durfte maximal 0,1 ml betragen. Die Keimzahlen/ml

wurden deshalb jeweils um eine Zehnerpotenz höher eingestellt.

4.2.2.

Versuchstiergruppen

Für die vorliegenden Bakteriensuspensionen mit den unterschiedlichen Keimzahlen/ml teilten wir randomisiert über Zufallszahlen für jeden *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm 15 Tiere in 5-er Gruppen, wobei in jeder Gruppe wieder zufällig 3 Kaninchen für den Osteomyelitis- sowie 2 Kaninchen für den Arthritis-Vorversuch bestimmt wurden.

4.2.3.

Knochenentzündung

Nach dem auf Seite 4 beschriebenen Verfahren erfolgte die Narkose und Entnahme des Knochenzylinders aus der rechten lateralen Femur-Kondyle. In den entstandenen Corticalis-Spongiosadefekt legten wir eine Kanüle (Nr. 14) ein, durch die erst nach Wundverschluß und Besprühen der Wunde mit einem Plastik-Spray mittels einer Tuberculin-Spritze 0,1 ml der jeweiligen Bakteriensuspension direkt in das Kondylenloch injiziert wurde. Durch Injektion der Suspension erst nach Wundverschluß (einschließlich Plastikfilm) konnten wir den Verlust an infektiösem Material durch Nachblutungen oder Herausfließen aus der Wunde vermeiden.

4.2.4.

Gelenkentzündung

In Ketanest^R-Narkose erfolgte bei den Kaninchen die Rasur sowie Hautdesinfektion des rechten Hinterlaufs. In Streckstellung luxierten wir die Kniescheibe nach medial, sobald das Kniegelenk in 90° Beugung überführt wurde, zeigte sich direkt unter der Haut die Fossa intercondylica des Femurs. Bei der Injektion wurde die Nadel (Nr. 16) zunächst bis zum Knorpelkontakt, sodann nach Heben der Nadelspitze noch 2 mm vorgeschoben. Wir injizierten wiederum 0,1 ml der jeweiligen Bakteriensuspension. In Vorversuchen konnten wir bei dieser Injektionstechnik in jedem Fall 0,1 ml Methylenblau anschließend intraartikulär injizieren.

4.2.5.

Beurteilung des postoperativen Verlaufs

Nach der Operation bzw. Gelenkinjektion wurden die Tiere unter standardisierten atmosphärischen Bedingungen in Einzelkäfigen gehalten, wobei sie freien Zugang zu Wasser und dem üblichen Trockenfutter hatten.

Bei Kaninchen ist der reduzierte Allgemeinzustand bereits klinisch an der Körperhaltung und vor allem an den "hängenden Ohren" zu erkennen. Um weitere objektivierbare Kriterien zu bekommen, bestimmten wir täglich den Futter- und Wasserverbrauch. In früheren Versuchen hatten wir die Erfahrung gemacht, daß kranke Kaninchen weniger Futter, jedoch mehr Wasser zu sich nehmen. Sank der tägliche Futterverbrauch unter einen bzw. stieg der Wasserverbrauch über einen von uns bei gesunden Tieren ermittelten Durchschnittswert, wurde dies als weiteres Zeichen des reduzierten Allgemeinzustandes registriert.

Den lokalen Befund beurteilten wir nach folgenden Kriterien:

Wundheilung

Tumor: + jede Schwellung im Bereich der Wunde,
 ++ - +++ über das Wundgebiet hinausgehende
 Schwellung mit deutlicher Fluktuation,
 Rötung und Erwärmung,

Schonhaltung oder Kontraktur:

+ eingeschränkte aktive und passive
 Beweglichkeit,
++ aufgehobene aktive und passive
 Beweglichkeit.

Wir versuchten, die Hauttemperatur des Wundgebietes in die klinische Beurteilung miteinzubeziehen. Das zugrundliegende Verfahren der berührungslosen Hauttemperaturmessung (Firma Ultrakust GmbH) erwies sich als schwer standardisierbar und für uns unpraktisch, da an dem nicht narkotisierten Tier der exakte Punkt, der richtige Abstand und der Winkel, unter dem gemessen werden sollte, nur schwer einzuhalten waren. Die gemessenen Werte konnten statistisch nicht verwertet werden.

Nach 7 Tagen Beobachtungszeit war nur bei wenigen Tieren ein reduzierter Allgemeinzustand und auffälliger Lokalbefund festzustellen. Wir beschlossen deshalb bei je 2 Tieren aus einer Gruppe, die wir wieder zufällig bestimmten, weitere 4 Tage zu beobachten.

4.2.6.

Mikrobiologische Untersuchungen

Unter sterilen Bedingungen öffneten wir am 7. oder 11. Tag die Wunde bzw. das Kniegelenk. Neben Eiter entnahmen wir bei den Osteomyelitis-Versuchen Knochengewebe direkt aus der Gegend des Femur-kondylenloches, bei den Arthritis-Versuchen die Patella sowie die angrenzende Synovialis.

Die Proben wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie in einer Pepton-Traubenzucker-Brühe für 24 Stunden bei 37° C bebrütet. Sofern nach dieser Zeit eine Trübung festzustellen war, erfolgte der Ausstrich auf einen Müller-Hinton-Blutagar zum Erkennen einer Fremdkontamination, sowie gleichzeitig ein Ausstrich auf Endoagar. Klare Pepton-Traubenzucker-Brühen wurden für weitere 24 Stunden bei 37° C bebrütet. Eine Probe galt als steril, wenn auch nach 72-stündiger Bebrütung auf beiden Ausstrichen kein Bakterienwachstum nachzuweisen war.

4.3.

Ergebnisse

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die erhobenen Befunde nach 7 und 11 Tagen. Bei einer Keimzahl 10^7 Bakterien hatten vom Pseudomonas aeruginosa-Stamm Nr. 40 nur 3 Tiere einen positiven bakteriologischen Befund, hiervon 2-mal nach 48-stündiger Bebrütung. Mit der gleichen Keimzahl war bei Stamm Nr. 50 in jedem Fall ein positiver Befund zu erheben, nur 1-mal erst nach 48-stündiger Bebrütung. Aufgrund der häufigeren klinischen Infektionen erschien der Stamm 50 virulenter. Sämtliche geforderten Infektionskriterien waren aber auch mit ihm nur bei 1 Versuchstier (Nr. 21) zu erzeugen. Für den Hauptversuch entschlossen wir uns, den Stamm Nr. 50 zu verwenden, das Inokulum jedoch auf 10^8 Bakterien zu erhöhen.

4.4.

Hauptversuch

40 Kaninchen (weiße Neuseeländer) mit einem Durchschnittsgewicht von 2,0 kg teilten wir randomisiert über Zufallszahlen in 4 Gruppen à 10 Tiere (Gruppe A bis D).

Für die Knocheninfektion infizierten wir die Tiere der Gruppen A und B nach der Standardoperation mit 10^8 Bakterien in der auf Seite 33 angegebenen Art.

Die Gruppe A bekam kein Antibiotikum. Gruppe B wurde mit 4 mg/kg KG u. Tag handelsüblichem Tobramycin i.m., verteilt auf 3 Einzeldosen in 8-stündigem Abstand, für 3 Tage behandelt. Die 1. Injektion verabreichten wir 1/2 Stunde vor der Bakterien-Inokulation.

Für die Gelenkinfektion injizierten wir den Tieren der Gruppen C und D in der auf Seite 33 beschriebenen Methode 10^8 Bakterien in das rechte Kniegelenk.

Gruppe C bekam kein Antibiotikum. Gruppe D erhielt Tobramycin nach dem gleichen Schema wie Gruppe B.

Die 1. Injektion verabreichten wir 1/2 Stunde vor der Bakterien-Inokulation.

Sofern möglich, entnahmen wir vor Versuchsbeginn Blut aus einer Ohrvene zur Bestimmung der BSG und Leukozytenzahl, um hieraus den jeweiligen Durchschnittswert gesunder Tiere zu ermitteln. Bei allen Kaninchen wurde am 7. Tag, unmittelbar vor Tötung durch eine intracardiale Überdosis von Trapanal^R, Blut zur BSG- und Leukozytenzahl-Bestimmung abgenommen.

Sämtliche Tiere des Hauptversuches wurden wiederum in Einzelkäfigen gehalten. Die postoperative Beobachtung, Beurteilung des Allgemeinzustandes sowie Lokalbefundes entsprach denen der Vorversuche. Am 7. Tag nach der Bakterien-Inokulation entnahmen wir das Material zur mikrobiologischen Untersuchung.

4.5.

Ergebnisse

4.5.1.

Unbehandelte Kaninchen

Sämtliche Tiere der Gruppen A bzw. C zeigten bereits am 1. postoperativen Tag einen auffällig reduzierten Allgemeinzustand, 1 Kaninchen aus der Gruppe A verstarb an diesem Tag.

Unabhängig von der haematombedingten Schwellung entwickelten die Tiere mit der infizierten Knochenwunde (Gruppe A) innerhalb von 3 bis 4 Tagen eine deutliche Schwellung im Operationsgebiet, die sich z.T. auf den gesamten Oberschenkel, z.T. unter Einbeziehung des Kniegelenkes bis auf das proximale Unterschenkel Drittel ausdehnte. Das Kniegelenk wurde in Beugestellung geschont, es entwickelte sich eine zunehmende Beugekontraktur.

Bei den gelenkinfizierten Tieren (Gruppe C) zeigte sich in der Regel erst am 3. oder 4. Tag ein tastbarer Gelenkerguß. Auch hier wurde das Kniegelenk in Beugestellung geschont. Am 5. Tag verstarb ein weiteres Kaninchen (aus Gruppe C).

Nach Wiederöffnung der Hautwunde am 7. Tag fanden wir bei den knocheninfizierten Kaninchen die Muskulatur stark ödematös verquollen sowie auffällig gefäßinjiziert. In Höhe des Kondylenloches hatte sich immer ein Abszeß gebildet, der sich häufig distalwärts ausdehnte. Das Knochenloch selbst war von eitrigem Granulationsgewebe ausgefüllt (Abb. 4).

Auch die gelenkinfizierten Tiere wiesen eine paraartikuläre Gefäßinjektion auf. Nach Öffnen des Gelenkes quoll seröser bis sero-purolenter Eiter hervor. Die Synovialis war granulomatös verdickt. Makroskopisch konnte man an der fleckigen Oberfläche den Knorpelschaden erkennen (Abb. 5).

Die Tabellen 9 und 11 zeigen die Zusammenstellung der Einzelbefunde bei den unbehandelten Tieren.

4.5.2.

Behandelte Kaninchen

Von den 20 Tieren war lediglich bei 7 während der gesamten 7-tägigen Beobachtungszeit ein reduzierter Allgemeinzustand zu erkennen. Allerdings verstarb 1 Kaninchen aus der Gruppe B am 1. postoperativen Tag. Der Lokalbefund entwickelte sich sowohl bei den knochen- als auch gelenkinfizierten Tieren unterschiedlich.

Neben einem makroskopisch völlig unauffälligen Befund (1 Tier Gruppe B, 3 Tiere Gruppe D) zeigte sich innerhalb von 7 Tagen doch bei einigen Tieren eine Schwellung im Wundbereich oder ein Gelenkerguß mit entsprechender Beugekontraktur, der graduell klinisch nicht von dem unbehandelten Tiere zu unterscheiden war.

Nach Wiederöffnen der Hautwunde und Darstellen des Kondylenloches nach 7 Tagen beobachteten wir einerseits einen den unbehandelten Tieren entsprechenden makroskopischen Befund, andererseits aber auch nur geringe entzündliche oder eitrige Veränderungen (Abb. 6). Ebenso wechselseitig waren die entzündlichen para- und intraartikulären Veränderungen bei der Gruppe D (Abb. 7 und 8).

Die Tabellen 10 und 12 zeigen die Einzelbefunde der behandelten Kaninchen.

4.5.3.

Bestimmung der BSG und Leukozytenzahl

Die Tabellen 13 und 14 zeigen die Gegenüberstellung der BSG und Leukozytenzahlen am 7. Tag bei den unbehandelten bzw. behandelten Versuchstieren.

Unter Zugrundelegung der von uns ermittelten BSG bei gesunden Kaninchen von 1 bis 2 mm in der ersten sowie 2 bis 5 mm in der zweiten Stunde ist ersichtlich, daß die behandelten Tiere gegenüber den unbehandelten immer eine deutlich niedrigere, oft sogar normale Flutsenkung hatten. Die von uns gezählte durchschnittliche Leukozytenzahl bei gesunden Kaninchen betrug 6 200 Leukozyten/ μ l. Sie stimmt überein mit den Angaben von van WINGENDEN u. Mitarb. (1974), die

ihre Untersuchungen ebenfalls an weißen Neuseeländern mit einem Gewicht von 1,9 bis 2,1 kg durchführten. Es ist zu ersehen, daß mit Ausnahme von einem Tier sowohl die behandelten als auch die unbehandelten eine mehr oder weniger starke Leukozytose hatten.

4.5.4.

Mikrobiologische Ergebnisse

Alle 17 überlebenden unbehandelten Tiere hatten nach 7 Tagen einen *Pseudomonas aeruginosa*-positiven Wund- oder Gelenkbefund.

Von den 19 überlebenden behandelten Tieren war nur bei 1 Versuchstier (Nr. 1) sowohl nach 24- als auch nach 48-stündiger Bebrütung kein Bakterienwachstum mehr nachzuweisen (Tab. 9 bis 12).

4.6.

Diskussion

Unsere Ergebnisse sind gegensätzlich zu denen von BOWERS u. Mitarb. (1973). Sie hatten bei einer Staphylokokken-bedingten Knocheninfektion mit einer prophylaktischen, d.h. vor der Bakterieninokulation begonnenen antibiotischen Therapie eindeutig bessere Ergebnisse erzielen können, als wenn erst Stunden später die Behandlung einsetzte. ORCHARD und STAMP (1968) und SCHURMAN u. Mitarb. (1975) zeigten dies ebenfalls bei der Staphylokokken-Arthritis.

Wir konnten eine Pseudomonas-Osteomyelitis oder -Arthritis durch eine 30 Minuten vor der Inokulation begonnenen und für 3 Tage fortgesetzten antibiotischen Therapie mit Tobramycin nicht verhindern. Bei unseren behandelten Tieren war zwar ein "Therapie-Erfolg" an dem besseren Allgemeinzustand sowie (größtenteils) weniger auffälligem makroskopischen Lokalbefund zu erkennen. Wir fanden weiterhin bei ihnen eine weitgehend normale BSG, die Leukozytenzahl war hingegen nicht eindeutig niedriger.

4 Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie ließ sich bei 18 der 19 überlebenden Kaninchen ein Pseudomonas aeruginosa-positiver Wund- oder Gelenkbefund nachweisen.

Die Erklärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse bedarf zunächst folgenden Vorbemerkungen:

Nach NAUMANN (1971, 1979) ist die Chemotherapie prinzipiell definierbar als ein "Konzentrationsgeschehen am Wirkungsort", wobei die antibakterielle Aktivität der antibiotischen Substanz auf der einen und die im Organismus realisierbare Wirkstoff-Konzentration auf der anderen Seite die beiden Grundelemente darstellen.

Für ein bakterizides Antibiotikum bedeutet dies, daß nach einer entsprechenden Einwirkungszeit mit der minimalen Hemmkonzentration oder einem kleinen Mehrfachen davon ein Keim-inokulum irreversibel bis zur Subkulturunfähigkeit reduziert wird (WALTER und HEILNEYER 1975).

Die bakteriziden Penicilline oder Cephalosporine wirken nur auf proliferierende Keime, wie dies u.a. EAGLE (1952) sowie WOOD und SMITH (1956) am Beispiel des Penicillin G demonstrieren konnten.

Die bakteriziden Aminoglykoside entfalten ihre Hauptwirkung ebenfalls auf proliferierende Keime. Sie schädigen aber aufgrund ihres Wirkungsmechanismus - Verfälschung der Proteinsynthese gegenüber Hemmung der Zellwandsynthese bei den Penicillinen oder Cephalosporinen - auch nicht wachsende Keime mit einem Ruhestoffwechsel.

Im Vergleich zu einer bakteriostatischen Hemmung der Keimvermehrung liegt der Vorteil einer bakteriziden Abtötung darin, daß nur wenige Keime überleben und durch die körpereigene Abwehr eliminiert werden müssen.

Allerdings werden auch bei den bakterizid wirkenden Antibiotika grundsätzlich nicht alle Keime abgetötet. Trotz weiter bestehender Empfindlichkeit gegen das verwendete Antibiotikum überleben in jeder Bakterienpopulation immer etwa $1/10^6$ bis 10^8 Keime (WALTER und HEILMEYER 1975). Diese Persister können sich nach Absinken der Antibiotikums-Konzentration nach einer gewissen Erholungszeit weiter vermehren.

In relativ kurzer Zeit entscheidet sich in der biochemisch-immunologischen Interaktion zwischen Bakterium und Gewebe, ob es zu einer Infektion kommt oder nicht (MILES u. Mitarb. 1957, MILES 1964).

Jedes in gesundes Gewebe eindringende Bakterium wird sofort durch bereits vorhandene Abwehrmechanismen humoraler Art (z.B. unspezifische Antikörper, Enzyminhibitoren, Properdin, spezifische Resistenzfaktoren) oder zellulär (Phagozyten) wirkungsvoll bekämpft. Zur Infektion kommt es nur, wenn die Anzahl der virulenten Bakterien das vorhandene Potential der lokalen humoralen und zellulären körpereigenen Abwehr überfordert.

Durch die Infektion treten spezifische (oder unspezifische) Gewebeveränderungen auf, die zwischen Bakterium auf der einen und Abwehrmöglichkeiten auf der anderen Seite einen *circulus vitiosus* darstellen.

Für die *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion hat bereits FRAENKEL (1906) auf die spezifischen pathologisch anatomischen Veränderungen hingewiesen. Die Infektion breitet sich invasiv ins Gewebe aus mit typischer Ansiedlung der Bakterien in den Wandungen der die Krankheitsherde versorgenden Blutgefäße. Diese Befunde wurden später in experimentellen Untersuchungen von TEPLITZ u. Mitarb. (1963, 1964) bestätigt. Es kommt zur toxischen Gewebsnekrose mit Verschluß arterieller sowie venöser Gefäße (sog. *Pseudomonas vasculitis*). Mit der gestörten Mikrozirkulation ist die humorale und zelluläre Abwehr herabgesetzt, aber auch immer weniger Antibiotikum gelangt an den Ort des Geschehens.

Auf der anderen Seite können sich die Bakterien ungehindert vermehren und sie gehen schließlich sogar aufgrund Ernährungsmangel sowie azidotischer Milieuverhältnisse in eine metabolische Ruhephase über, in der sie antibiotisch nicht angreifbar sind.

Betrachten wir die Wirkstoffkonzentrationen, die BOWERS u. Mitarb. (1973) mit Cephaloridin erreichen konnten. Nach einmaliger Injektion fanden sie im Haematom der Knochenwunde nach 8 Stunden noch etwa das 100-fache, selbst nach 24 Stunden noch etwa das 2 1/2-fache der minimalen Hemmkonzentration ihres *Staphylococcus aureus*. Die Re-Injektion nach 8, aber auch nach 16 Stunden erbrachte wiederum in dem inzwischen entsprechend alten Haematom ein Vielfaches der notwendigen minimalen Hemmkonzentration.

Wir haben darauf hingewiesen, daß die in homogenisierten Gewebeproben ermittelten Antibiotikum-Spiegel nur Durchschnittskonzentrationen darstellen, die noch nichts über die Verteilung des Antibiotikums im Gewebe aussagen. Selbst in Unkenntnis der wahren intra- und extravasalen Wirkstoff-

spiegel kann man aber bei der Versuchsanordnung von BOWERS u. Mitarb. davon ausgehen, daß nach einer gewissen Diffusionszeit in jedem Gewebeanteil für viele Stunden eine ausreichende therapeutische Aktivität gegenüber dem verwendeten Staphylococcus aureus-Stamm vorlag.

Die in die Knochenwunde injizierten Staphylokokken konnten durch das bereits vor der Bakterieninokulation verabreichte Antibiotikum sofort und über lange Zeit wirkungsvoll bekämpft und somit infektionsbedingte Gewebeveränderungen verhindert werden. Auch die Re-Injektionen erbrachten immer wieder ausreichende therapeutische Konzentrationen am Wirkungsort, so daß man insgesamt mit einer nur 2-tägigen Behandlung eine Keimfreiheit der Wunde erreichte.

Ähnlich günstige Voraussetzungen müssen u.E. für die Ergebnisse von BURKE (1961) angenommen werden. Anhand der vorliegenden Spiegelbestimmungen des Penicillin G in der Haut, Subkutis, Hautblasenflüssigkeit sowie Wundsekret (84, 163, 21) ist zu folgern, daß bei der von ihm verwendeten Dosierung auch therapeutisch wirksame Konzentrationen, gegenüber seinem Staphylokokken-Stamm über entsprechend lange Zeit, in der Haut erreicht wurden.

ALEXANDER und ALTMEIER (1965) injizierten dagegen eine relativ geringe Dosis von Penicillin G. Ihre Ergebnisse waren auch nicht so eindeutig.

Die von uns in den Versuchen gewählte Dosierung von 1,33 mg/kg KG Tobramycin als Einzelinjektion wie auch 4 mg/kg KG als Tagesdosis liegt in bezug auf den klinischen und vor allem prophylaktischen Einsatz an der oberen therapeutisch vertretbaren Grenze. Wir hatten einen Pseudomonas aeruginosa-Stamm gewählt, der mit seiner minimalen Hemmkonzentration von 0,5 mcg Tobramycin/ml als voll sensibel gilt.

Die Festimmung der minimalen Hemmkonzentration im Reihenverdünnungstest erfolgt normalerweise bei einer standardisierten Keimeinsaat von $0,5 \times 10^6$ Bakterien/ml. In vitro

wäre bei der Keimzahl von 10^8 Bakterien/ml eine Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration durch den Inokulum-Effekt zu erwarten. In unseren Osteomyelitis-Versuchen verteilte sich jedoch das Inokulum sofort im Haematom und der angrenzenden Spongiosa, so daß dieser Effekt als gering zu betrachten ist.

An unseren als Durchschnittskonzentration anzusehenden Haematom- und Knochengewebespiegeln des Tobramycins ist zu erkennen, daß bereits 1 1/2 Stunden nach der Bakterien-Injektion im Haematom nicht mehr die minimale Hemmkonzentration des *Pseudomonas aeruginosa*-Stammes vorhanden war. In der Spongiosa fanden wir zu diesem Zeitpunkt noch knapp über der minimalen Hemmkonzentration liegende Tobramycin-spiegel.

Ob im Knochengewebe überhaupt und wie lange extravasale therapeutisch wirksame bakterizide Antibiotikum-Konzentrationen erreicht wurden, kann nicht angegeben werden.

Mit dem 30 Minuten vor der Bakterieninokulation injizierten Tobramycin konnten wir somit höchstens einen Teil der Erreger abtöten. Aufgrund der Anspruchslosigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* hinsichtlich des Nährmediums sowie seiner kurzen Generationszeit resultierten bald wieder ursprüngliche Keimzahlen. Bis zur nächsten Antibiotikum-Injektion hatten sich die lokalen Gewebe- und insbesondere Durchblutungsverhältnisse durch die fortschreitende Entzündung verschlechtert. In das verfestigte Haematom - mit den sich vermehrenden Keimen - konnte wenig neues Tobramycin eindringen.

Die nur 3-tägige Behandlung war unter diesen Voraussetzungen nicht ausreichend, die Knocheninfektion zu verhindern.

Wahrscheinlich könnte man durch eine entsprechende Erhöhung der Tobramycin-Dosierung bessere Therapie-Ergebnisse erzielen. Diese wären jedoch keinesfalls auf die Klinik zu übertragen. Wenn im Hinblick auf die Senkung postoperativer Wundinfektionen in der Orthopädie eine klinische Indikation für den

prophylaktischen Einsatz des Tobramycin bestünde, wäre bei einer höheren als der von uns gewählten Dosierung mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen.

Bezüglich der notwendigen Therapiedauer einer Pseudomonas-Osteomyelitis sei auf die Ergebnisse von van WINGERDEN u. Mitarb. (1974) verwiesen. Für die erfolgreiche Behandlung einer seit 10 Tagen bestehenden Knochenentzündung war eine 3- bis 4-wöchige Kombinationstherapie von Carbenicillin und Sisomicin erforderlich. Bei ihren Untersuchungen muß allerdings berücksichtigt werden, daß der sklerosierende Effekt des Natriummorrhuate die lokalen Durchblutungsverhältnisse primär verschlechtert hatte und damit zumindest Teilursache der langen Therapiedauer war.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der Antibiotika-Prophylaxe einer Gelenkinfektion muß folgendes grundsätzlich bedacht werden. Selbst bei therapeutisch wirksamen Serumspiegeln finden sich in einem gesunden Gelenk lediglich minimale Antibiotikum-Konzentrationen. Der morphologische Aufbau der normalen Gelenkkapsel erlaubt nur eine geringe Diffusion des Antibiotikums aus dem Intravasalraum in den Gelenkspalt.

Erst die Anwesenheit und Vermehrung der Bakterien bedingen eine Entzündung. In deren Folge treten morphologische Veränderungen auf (z.B. Endothellücken), es kommt zu einer vermehrten Exsudation von Flüssigkeit, mit dieser dann auch zum Übertritt des Antibiotikums in das Gelenk.

Die verschiedenen Spiegelbestimmungen im Gelenkexsudat hatten mindestens 50% des jeweiligen Serumspiegels ergeben. Bedenkt man die Zeit, die notwendig ist, um einen Entzündungszustand der Synovialis zu erzeugen sowie die jetzt noch vorhandenen Serumspiegel (aufgrund der vor der Inokulation erfolgten Antibiotikum-Injektion), so waren mit dieser ersten Injektion für unseren Pseudomonas aeruginosa keine therapeutisch wirksamen Konzentrationen mehr zu erreichen; auch hier ließ sich die fortschreitende Entzündung nicht aufhalten. Gleichzeitig mit der Exsudation treten massenhaft zur Phagozytose fähige Zellen in das Gelenk über. Hierdurch setzt zwar eine intensive zelluläre körpereigene

Abwehr ein, es besteht aber auch die Möglichkeit des intrazellulären Persistierens der Bakterien, die damit für das Antibiotikum unerreichbar bleiben.

ORCHARD und STAMP (1968) injizierten Benzathin-Penicillin-G intraartikulär und erreichten damit in Relation zur Empfindlichkeit ihres Staphylococcus aureus eine sehr hohe therapeutische Aktivität. Dennoch benötigten sie im Durchschnitt 2,8 Tage bis zur Gelenksterilität. BARDENHEIER u. Mitarb. (1966) behandelten eine 3 Tage alte Gelenkinfektion. Auch sie verwendeten einen sehr empfindlichen Staphylococcus aureus, so daß mit der i.m. Injektion von 50 000 I.E. Penicillin-G-Kalium/kg KG alle 4 Stunden eine ausreichende therapeutische Wirksamkeit im Gelenkexsudat angenommen werden kann. Sie benötigten knapp 10 Tage (etwa 60 Einzelinjektionen!) zur Keimfreiheit des Gelenkes.

Es ist anzunehmen, daß auch bei Verwendung anderer gram-negativer Erreger (z.B. E. coli, Proteus spezieis oder Klebsiella) mit gleicher minimaler Hemmkonzentration von 0,5 mcg Tobramycin/ml unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen eine 3-Tage-Prophylaxe mit Tobramycin ebenfalls negative Ergebnisse erbracht hätte.

Im Hinblick auf den klinischen Einsatz des Tobramycin zur Prophylaxe von Knochen- und Gelenkinfektionen muß zudem beachtet werden, daß viele gram-negative Erreger eine höhere minimale Hemmkonzentration als 0,5 mcg/ml haben (27, 59, 77 - 79, 81, 89, 90, 148, 190).

Dies fällt um so mehr ins Gewicht, als die tatsächlich beim Menschen realisierbaren extravasalen Wirkstoffkonzentrationen - nach den Ergebnissen von ROSIN u. Mitarb. (1974) mit Gentamicin - sehr gering sind.

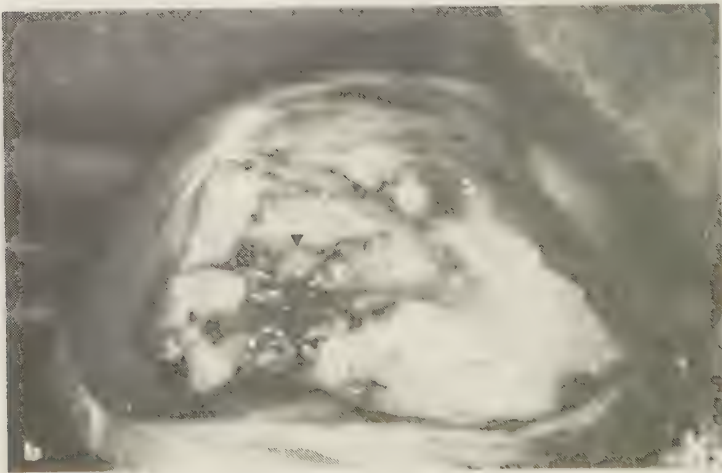
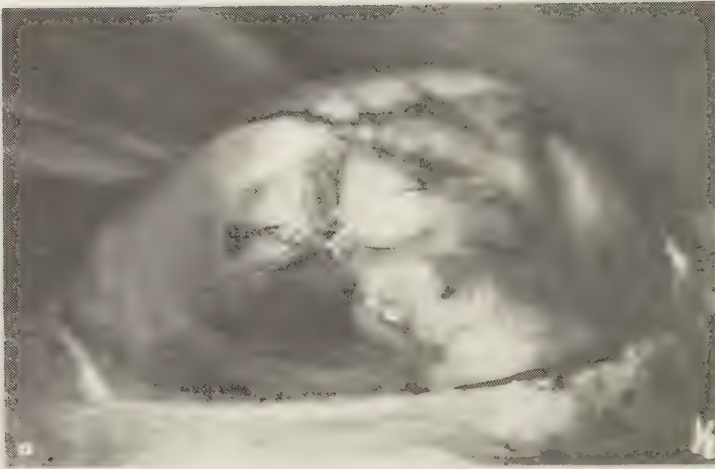


Abb. 4a und b: Osteomyelitis-Versuch; Inokulum 10^8 Bakterien; unbehandelte Kaninchen (Nr. 22).

Nach 7 Tagen massive Schwellung und Gefäßinjektion (a). Das Kondylenloch (▼) ist von eitrigem Granulationsgewebe ausgefüllt. Massenhafte sero-purulente (Abszess-) Eiter, der sich nach distalwärts ausgebreitet hat (▽▽b). Mikrobiologische Untersuchung positiv.

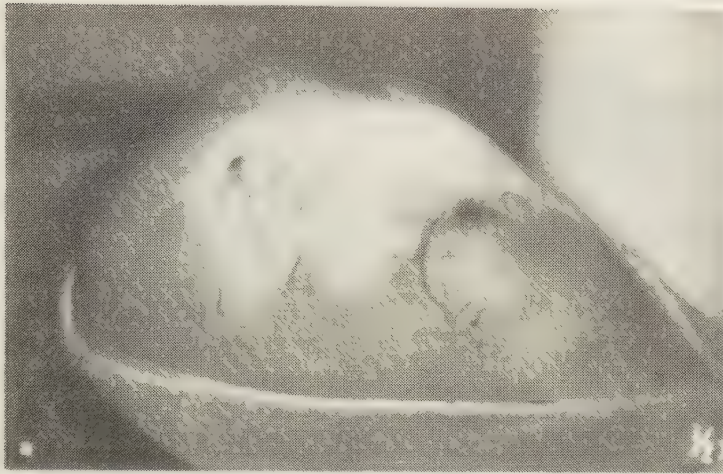


Abb. 5a und b: Arthritis-
Versuch; Inokulum 10^8 Bak-
terien; unbehandelte
Kaninchen (Nr. 31).
Nach 7 Tagen starke Schwel-
lung und paraartikuläre
Gefäßinjektion (a).
Im Gelenk massenhaft sero-
purolenter Eiter, granulo-
matös verdickte Synovialis
(b).
Mikrobiologische Unter-
suchung positiv.

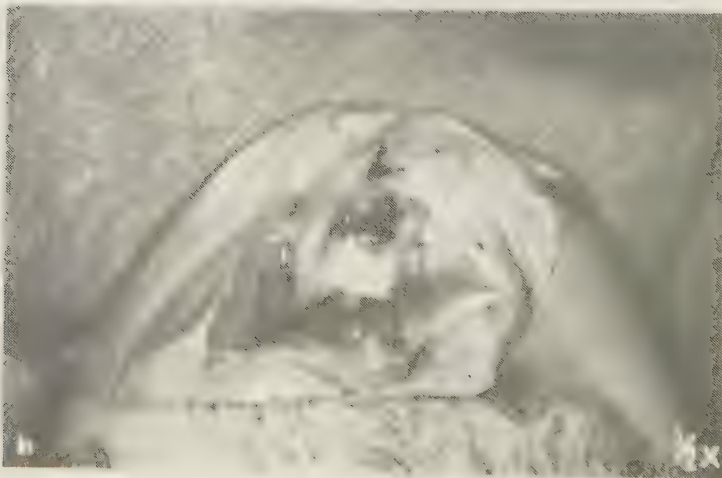


Abb. 6a und b: Osteomyelitis-Versuch; Inokulum 10^8 Bakterien; behandelte Kaninchen (Nr. 14).
Nach 7 Tagen keine Schwellung, leichte Gefäßinjektion (a).
Das Kondylenloch ist mit Haematom ausgefüllt, nur geringe Mengen sero-purulenten Eiter, sulzig verändertes Gewebe (b).
Mikrobiologische Untersuchung positiv.

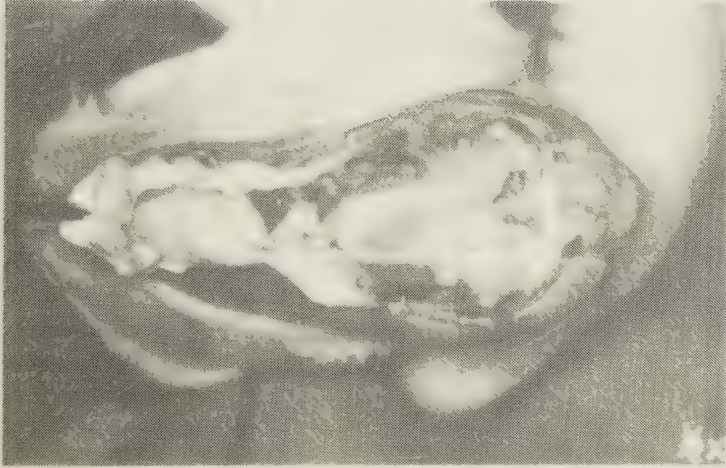


Abb. 7: Arthritis-Versuch; Inokulum 10^8 Bakterien; behandelte Kaninchen (Nr. 32). Nach 7 Tagen wenig Eiter im Gelenk jedoch erhebliche granulomatöse Synovitis. Mikrobiologische Untersuchung positiv.

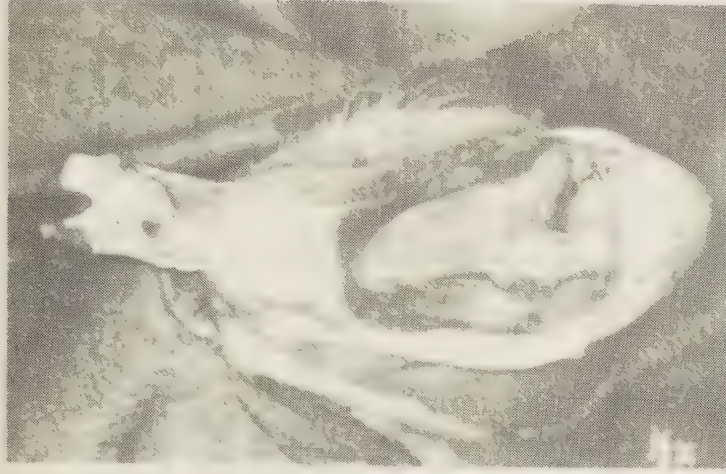


Abb. 8: Arthritis-Versuch; Inokulum 10^8 Bakterien; behandelte Kaninchen (Nr. 1). Nach 7 Tagen makroskopisch unauffälliger Gelenksbefund. Mikrobiologische Untersuchung negativ.

Tab. 7 : Ergebnisse des Vorversuches; *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm Nr. 40
(OM Osteomyelitis, A Arthritis)

Mikrobiol. Unters.
Inkubation
24^h 48^h

Inokulum Beobachtungs-
zeit (Tg.) Versuchstier-Nr./
Art d. Eingriffs Allgemein-
zustand Lokalfund
Tumor Kontraktur

10 ⁵	7	19 / OM 22 / OM 1 / A	∅ ∅ ∅	++ ∅ ∅	+	+	+
	11	5 / OM 29 / A	∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅	- -	+
	7	8 / OM 16 / OM 24 / A	∅ ∅ +	+ + ∅	∅ ∅ +	- + +	- +
10 ⁶	11	23 / OM 20 / A	∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅	- -	- +
	7	28 / OM 26 / OM 27 / A	∅ ++ ∅	++ + ∅	++ + ∅	- + -	- + +
10 ⁷	11	15 / OM 30 / A	∅ ∅	+ +	- +	- -	- +

Tab. 8 : Ergebnisse des Vorversuches; Pseudomonas aeruginosa-Stamm Nr. 50
(OM Osteomyelitis, A Arthritis)

Mikrobiolog. Unters.

Inokulum	Beobachtungszeit (Tg.)	Versuchstier-Nr./ Art d. Eingriffs	Allgemeinzustand	Tumor	Lokalbefund Kontraktur	Inkubation 24h 48h
10 ⁵	7	3 / OM 17 / OM 14 / A	Ø Ø +	++ Ø Ø	+ Ø +	- - +
	11	18 / OM 25 / A	Ø Ø	Ø +	Ø +	- +
	7	7 / OM 6 / OM 4 / A	Ø Ø Ø	Ø ++ +	Ø Ø +	+ - +
10 ⁶	11	13 / OM 12 / A	Ø Ø	Ø +	Ø Ø	- +
	7	9 / OM 21 / OM 10 / A	Ø ++ Ø	Ø ++ ++	Ø + +	+ + +
	11	11 / OM 2 / A	Ø Ø	+ +	Ø Ø	+ +

Tab. 9 : Experimentelle Osteomyelitis; Inokulum 10^8 Bakterien
unbehandelte Kaninchen (Gruppe A)
Beobachtungszeit 7 Tage

Versuchstier- Nr.	Allgemein- zustand	Lokalbefund		Mikrobiol. Unters.
		Tumor	Kontraktur	
3	++	+	+	pos.
8	verstorben	(intraoperativ)		
10	+	++	++	pos.
18	+	++	++	pos.
19	+	+	++	pos.
21	+	++	+	pos.
22	++	++	++	pos.
34	+	+	++	pos.
38	verstorben	1. postop. Tag		pos. (Kondy- lenloch)
40	+	++	++	pos.

Tab. 10 : Experimentelle Osteomyelitis; Inokulum 10^8 Bakterien
behandelte Kaninchen (Gruppe B)
(4 mg/kg KG u. Tag Tobramycin i.m. für 3 Tage; Injektionsbeginn $1/2^h$ vor
der Inokulation). Beobachtungszeit 7 Tage.

Mikrobiol. Unters.

Versuchstier- Nr.	Allgemein- zustand	Lokalbefund		Inkubation 24 ^h 48 ^h	pos. (Kondy- lenloch)
		verstorben	1. postop. Tag		
5	+	+	ø	pos.	pos.
9	ø	ø	ø	pos.	pos.
14	ø	+	+	pos.	pos.
17	ø	+	+	pos.	pos.
25	ø	+	+	pos.	pos.
28	ø	+	+	pos.	pos.
30	ø	+	+	pos.	pos.
35	+	++	++	pos.	pos.
36	+	ø	+	pos.	pos.
37	ø	+	+	pos.	pos.

Tab. 11 : Experimentelle Arthritis; Inokulum 10^8 Bakterien
unbehandelte Kaninchen (Gruppe C)
Beobachtungszeit 7 Tage

Versuchstier- Nr.	Allgemein- zustand	Lokalbefund		Mikrobiol. Unters. Inkubation 24 ^h 48 ^h
		Tumor	Kontraktur	
2	+	++	+	pos.
4	+	++	++	pos.
7	++	++	++	pos.
11	++	+	++	pos.
13	+	+	++	pos.
24	+	+	+	pos.
27	++	++	++	pos.
29	+	++	++	pos.
31	++	++	++	pos.
33	verstorben 5. postop. Tag.			pos. (Gelenk- inhalt)

entfällt

Tab. 12: Experimentelle Arthritis; Inokulum 10^8 Bakterien
 behandelte Kaninchen (Gruppe D)
 (4 mg/kg KG u. Tag Tobramycin i.m. für 3 Tage; Injektionsbeginn $1/2^h$ vor
 der Inokulation). Beobachtungszeit 7 Tage.

Versuchstier- Nr.	Allgemein- zustand	Lokalbefund		Mikrobiol. Unters.	
		Tumor	Kontraktur	Inkubation 24 ^h	48 ^h
1	∅	∅	∅	neg.	neg.
6	∅	+	+	pos.	pos.
12	∅	+	+	pos.	pos.
15	++	++	++	pos.	pos.
16	+	∅	∅	pos.	pos.
20	++	++	++	pos.	pos.
23	∅	∅	+	pos.	pos.
26	∅	+	+	pos.	pos.
32	∅	+	+	pos.	pos.
39	∅	∅	∅	pos.	pos.

Tab. 13: Leukozyten/ μ l
Bestimmung am 7. Tag nach der Inokulation

Experimentelle Osteomyelitis

unbehandelt		behandelt	
Kaninchen Nr.	Leukozyten	Kaninchen Nr.	Leukozyten
18	9 700	30	6 800
34	9 900	37	8 400
21	11 800	9	8 900
10	11 800	28	9 000
40	12 000	36	9 800
19	13 000	14	10 200
22	13 800	17	10 300
3	19 200	25	12 000
		35	19 000

Experimentelle Arthritis

unbehandelt		behandelt	
Kaninchen Nr.	Leukozyten	Kaninchen Nr.	Leukozyten
4	8 400	26	8 000
27	8 600	1	8 200
7	9 000	39	8 400
13	10 500	6	8 400
11	11 800	16	9 000
31	13 000	32	9 000
2	13 400	23	9 100
29	14 600	12	9 500
24	18 300	20	10 000
		15	12 400

Tab. 14: BSG (n.W.; mm/Stunde)
Bestimmung am 7. Tag nach der Inokulation

Experimentelle Osteomyelitis

unbehandelt		behandelt	
Kaninchen Nr.	BSG	Kaninchen Nr.	BSG
3	12/25	14	1/3
34	12/25	30	1/5
40	15/25	37	1/5
10	15/35	36	2/9
19	18/35	17	2/10
18	25/48	25	3/9
22	80/115	28	4/19
21	95/130	9	5/18
		35	10/38

Experimentelle Arthritis

unbehandelt		behandelt	
Kaninchen Nr.	BSG	Kaninchen Nr.	BSG
4	14/30	1	1/2
31	22/55	6	1/2
24	25/50	12	1/4
27	32/60	23	2/3
29	48/90	39	2/5
7	50/70	26	3/9
11	54/70	16	4/6
13	55/70	20	12/77
2	92/110	32	19/55
		15	35/68

Klinische Studien

Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen sind nur mit Vorbehalt auf menschliche Verhältnisse zu übertragen. Die postoperative Wundinfektion sowie deren Beeinflussung durch eine systemische Antibiotika-Prophylaxe ist beim Menschen von vielen Faktoren abhängig, denen im Tierversuch nur ungenügend Rechnung getragen werden kann.

Im folgenden soll anhand klinischer Untersuchungsergebnisse zu einigen Fragen, die bei der Entscheidung für oder wider einer systemischen Antibiotika-Prophylaxe berücksichtigt werden müssen, Stellung genommen werden.

Es bedurfte zunächst der Klärung, ob die postoperative Infektionsrate in der Orthopädie überhaupt prophylaktische Maßnahmen zu deren Senkung erforderlich macht. Wenn ja, wieviel statistisch gesicherte klinische Studien liegen vor, die am Gesamtspektrum orthopädischer Operationen oder bei besonderen Eingriffen die Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit der systemischen Antibiotika-Prophylaxe nachweisen?

Von Interesse war, welches Erregerspektrum bei postoperativen Wundinfektionen in der Orthopädie zu finden ist, des weiteren ob sich die Herkunft der die Infektion verursachenden Erreger einwandfrei angeben läßt.

Es war ferner notwendig, die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen der systemischen Antibiotika-Prophylaxe einmal aufzuzeigen.

5.1.

Die Häufigkeit postoperativer Infektionen in der Orthopädie

Die Frage der Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen zur Senkung der postoperativen Wundinfektionsrate ist abhängig von der Häufigkeit derartiger Komplikationen.

Versucht man anhand der Literaturangaben, sich einen Einblick darüber zu verschaffen, mit welcher Infektionsrate orthopädische Operationen belastet sind, so findet man viele Angaben hinsichtlich der Gesamtinfektionsrate.

Sie schwankt zwischen 0,7 und 8,4% (19, 26, 33, 68, 69, 92, 103, 129, 137, 139, 145, 169, 173, 182, 186).

Diese Zahlen wurden ausschließlich anhand retrospektiver Erhebungen ermittelt. Es handelt sich um Durchschnittswerte aller orthopädischer Eingriffe ohne nähere Differenzierung, welche Operationen mit einer niedrigen bzw. hohen Infektionsrate belastet sind.

Den mit detaillierten tabellarischen Angaben versehenen Untersuchungen von TACHDJIAN und COMPERE (1957), STEVENS (1964), RÄF (1964), VASEY (1971) sowie LIDGREN und LINDBERG (1974) kann entnommen werden, daß zwar viele orthopädische Operationen eine postoperative Infektionsquote von 0 bis 1% haben, mindestens ebenso viele aber zwischen 3,0 und 8,4%. Es sind dies vor allem Eingriffe an der Wirbelsäule, dem Hüftgelenk sowie der Oberschenkel/Knie-Region.

Betrachten wir den totalendoprothetischen Gelenkersatz, der übereinstimmend in der Literatur die höchste Infektionsrate aufweist.

Bei Operationen in einem konventionellen Operationssaal und ohne prophylaktische Maßnahmen werden hier über postoperative Wundinfektionen zwischen 4,9 und 24,1% berichtet (8, 15, 16, 20, 22, 39, 92, 106, 126, 143, 158, 161, 169).

Bedenkt man, daß die Wundinfektion nach orthopädischen Eingriffen eine besonders schwere Komplikation darstellt, lassen die angegebenen Zahlen für verschiedene orthopädische Operationen infektionsverhütende Maßnahmen für dringend notwendig erscheinen.

5.2.

Die systemische Antibiotika-Prophylaxe bei
orthopädischen Operationen

Aufgrund des Literaturstudiums sowie einer schriftlichen Umfrage in 15 der größten orthopädischen Kliniken des In- und Auslandes läßt sich sagen, daß die systemische Antibiotika-Prophylaxe zur Senkung der postoperativen Infektionsrate - zumindest bei bestimmten orthopädischen Operationen - am häufigsten praktiziert wird (7, 11, 24 - 26, 37, 39, 43, 45, 47, 48, 58, 67, 87, 102, 104, 123, 127, 128, 134, 140, 145, 146, 153, 167, 169, 170, 174, 183, 184, 193, 202, 203).

Die häufige Anwendung der Antibiotika beweist jedoch nicht deren Wirksamkeit, weshalb es uns notwendig erschien, die Ergebnisse der vorhandenen klinischen Untersuchungen einmal kritisch zu betrachten.

TACHDJIAN und COMPERE (1957) haben in einer retrospektiven Studie 1 900 Operationen mit Antibiotikagabe, 1 100 ohne diese gegenübergestellt. Es wurden die verschiedensten Antibiotika verwendet (keine nähere Differenzierung der Art, Dosierung und Behandlungsdauer). Der Beginn der antibiotischen Behandlung war postoperativ. Im behandelten Kollektiv hatten sie 36 (1,89%), im unbehandelten 8 (0,73%) schwere Wundinfektionen.

MAGUIRE (1964) hat in einer retrospektiven Studie 3 Gruppen à 400 Patienten miteinander verglichen. Gruppe 1 erhielt eine postoperative antibiotische Abdeckung ("covered" by antibiotics given systemically) mit Penicillin oder Streptomycin sowie Tetracycline. Lediglich von den Tetracyclinen wird die Dosierung angegeben (250 mg alle 6 Stunden), es fehlt eine nähere Differenzierung des

Penicillins sowie der Tetracycline und die Behandlungsdauer. In Gruppe 2 erfolgte die lokale Antibiotika-Anwendung am Ende der Operation mit einem Fuderspray von Bacitracin (250 I.E.) und Neomycin-Sulfat (5 mg/g), Gruppe 3 erhielt keine Antibiotika.

Schwere Wundinfektionen traten in der Gruppe 1 5-mal (1,3%), Gruppe 2 2-mal (0,5%) sowie Gruppe 3 7-mal (1,8%) auf.

STEVENS (1964) hat 273 Patienten mit Antibiotika-Prophylaxe 956 unbehandelten gegenübergestellt. In der Gruppe 1 fand er 18 (6,59%), in Gruppe 2 31 (3,24%) Infektionen. Die Infektion wird nicht näher definiert ("if so stated by the surgeon"). Die verschiedenen Antibiotika (ohne nähere Differenzierung der Art, Dosierung und Behandlungsdauer) wurden nur postoperativ verabreicht.

Die Aussagefähigkeit seiner Ergebnisse schränkt STEVENS ein, da es sich um eine retrospektive Studie ohne Kontrolle handle.

SCALES u. Mitarb. (1972) verglichen retrospektiv die Ergebnisse von 2 Kliniken. In der einen Klinik wurde bei insgesamt 1 623 Operationen 868-mal kein Antibiotikum gegeben, 757-mal entweder prae- oder postoperativ eine Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt (z.T. nur lokal bzw. systemisch und lokal). In der zweiten Klinik erhielten 193 Patienten nur eine praeoperativ begonnene systemische Antibiotika-Prophylaxe. Es liegen keine Angaben der verwendeten Antibiotika bzw. der Dosierung vor. In der ersten Klinik beobachteten sie bei den 868 unbehandelten Patienten 76 (8,8%), bei den 757 antibiotisch behandelten Patienten 61 (11%) Wundinfektionen. In der zweiten Klinik fanden sie bei den 193 Patienten 5 (2,6%) Infektionen.

HERRMANN (1973) führte bei rund 2 400 aseptischen Operationen 453-mal eine Antibiotika-Prophylaxe durch (2-mal täglich 2×10^7 I.E. Penicillin G i.v. Infusion und zusätzlich $4 \times 1,5$ g Ampicillin-Oxacillin-Kombination, ab dem 3. bis 10. Tag 4×10^6 I.E. Penicillin G 2-mal täglich i.m. und 6 g Ampicillin/Oxacillin oral). Die retrospektive Auswertung ergab 4 (0,9%) Infektionen. 30 (6,6%) geringfügige Wundheilungsstörungen wurden den Primärheilungen zugerechnet. Es liegt keine Angabe vor über die Häufigkeit der Wundinfektionen bei den nicht antibiotisch behandelten Patienten.

KRÄMER u. Mitarb. (1974) ermittelten in einer retrospektiven Untersuchung bei 1 459 aseptischen Operationen 12 (0,8%) Wundheilungsstörungen. 807 dieser Patienten waren prophylaktisch antibiotisch behandelt worden (meistens mit einer Ampicillin-Oxacillin-Kombination, bei Penicillin-Unverträglichkeit Cephalosporine; es fehlen Angaben hinsichtlich der Dosierung und Behandlungsdauer). In dieser behandelten Gruppe traten 3 (0,4%) oberflächliche Wundheilungsstörungen auf.

REICHEL (1976) stellte in einer retrospektiven Erhebung 932 unbehandelte Patienten der Jahre 1966 bis 1970 857 prophylaktisch antibiotisch behandelten Patienten der Jahre 1971 bis 1974 gegenüber. Verwendet wurden 6 verschiedene Penicillin-Derivate in unterschiedlicher Dosierung, die erste Injektion erfolgte jeweils am Vorabend der Operation, die zweite 1 Stunde vor Narkosebeginn, die Behandlungsdauer erstreckte sich in der Regel 4 Tage postoperativ. Bei den unbehandelten Patienten fanden sie 31 (3,3%), bei den prophylaktisch antibiotisch behandelten 7 (0,8%) Wundinfektionen.

SCHONHOLTZ u. Mitarb. (1962) prüften in einer rando-
misierten prospektiven Studie die Wirksamkeit einer
postoperativ begonnenen 10-tägigen Behandlung mit
Chloramphenicol (oral; ohne Angabe der Dosierung)
gegenüber einem unbehandelten Kontrollkollektiv. Im
behandelten Kollektiv hatten von 172 Patienten 11
(6,4%) eine Wundinfektion (9-mal schwer, 2-mal leicht),
im unbehandelten Kollektiv von 159 Patienten 6 (3,8%)
(3-mal schwer, 3-mal leicht).
Der Unterschied der leichten oder schweren Wundinfek-
tion ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

PAVEL u. Mitarb. (1977) haben in einer randomisierten
prospektiven Doppelblind-Studie die Wirksamkeit einer
Antibiotika-Prophylaxe mit Cephalexin (als Placebo
verwendeten sie Riboflavin) am Gesamtspektrum orthopä-
discher Operationen mit Ausnahme von Totalendoprothesen
getestet.

Es handelt sich um eine multizentrische Studie, an der
3 Kliniken in Honolulu beteiligt waren. Aufgenommen
wurden alle Patienten, bei denen die geplante Operation
erwartungsgemäß über 30 Minuten dauerte; ausgeschlossen
waren offene Frakturen (auch früher an gleicher Lokali-
sation), Zweiteingriffe, Patienten mit Penicillin- bzw.
Cephalexin-Allergie, chronisches Nierenleiden sowie
Kinder unter 2 Jahren. Von dem Antibiotikum bzw. Placebo
(sowohl aufgrund der Verpackung als auch in gelöster
Form nicht voneinander zu unterscheiden) injizierten sie
1 g intramuskulär 1 Stunde vor der Operation sowie 1 g
gelöst in 1 l Infusionsflüssigkeit intra- und postopera-
tiv. Die Kriterien für eine Wundinfektion legten sie von
vornherein fest. Immer das gleiche Team kontrollierte die
Wundheilung. Keinem von ihnen war bekannt, in welcher
Gruppe sich der Patient befand. Nach Entlassung aus der

stationären Behandlung erfolgte die Nachkontrolle am 30. sowie 60. postoperativen Tag.

Von den 1 785 der Studie zugeteilten Patienten schlossen sie 194 aus wegen Nichteinhaltung der Antibiotika-Placebo-Vorschrift, unzureichender Vorauswahl und nicht exakter Nachkontrolle. Auch die Ausschlüsse erfolgten ohne Wissen der Zugehörigkeit des Patienten zu der jeweiligen Gruppe. Es verblieben 887 Patienten in der Testgruppe, 704 in der Placebo-Gruppe. Daß die letzte kleiner ist wird dadurch erklärt, daß das Antibiotikum bzw. Placebo aus einem randomisierten Vorrat von 2 000 Ampullenpaaren entnommen wurde.

In der unbehandelten Gruppe hatten 35 (5%), in der behandelten 25 (2,8%) Patienten eine Wundinfektion. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($0,01 < p \leq 0,025$).

Wir testeten in einer 1976 bis 1977 durchgeführten randomisierten prospektiven kontrollierten Studie bei 20 größeren orthopädischen Eingriffen (ohne Totalendoprothese) im Erwachsenenalter die Wirksamkeit einer Cephacetril/Cephalexin-Prophylaxe. Die untere Altersgrenze war 16 Jahre. Die voraussichtliche Operationsdauer betrug mindestens 1 Stunde, die obere Grenze wurde auf maximal 3 Stunden bestimmt.

Das Testkollektiv bekam mit Narkoseeinleitung 2 g Cephacetril i.v., sowie am Operationstag noch 2 weitere i.v. Injektionen von 2 g Cephacetril in 8-stündigem Abstand. Am nächsten Tag injizierten wir 3-mal 2 g Cephacetril i.v., es folgten 3 Tage orale Antibiotika-Medikation mit 6 g Cephalexin verteilt auf 3 Einzeldosen.

Die Kriterien der Wundinfektion legten wir vor Beginn der Studie fest. Immer das gleiche Team kontrollierte die Wundheilung und war für die Nachkontrolle der Patienten verantwortlich (die Nachuntersuchungszeit

betrug mindestens 3 Monate). Von den 183 dieser Studie zugeteilten Patienten verblieben 171 in der endgültigen Auswertung. Bei 5 Patienten dehnte sich die Operation unerwartet über 180 Minuten aus. Im Mindestbeobachtungszeitraum hatten 4 Patienten Antibiotika wegen intercurrenter Infekte (Pneumonie, Harnwegsinfekt) bekommen; 3 Patienten aus dem unbehandelten, 1 Patient aus dem prophylaktisch antibiotisch behandelten Kollektiv. 2-mal wurde korrekt zugeteilt, die Patienten verweigerten jedoch am Operationstag die Operation, 1-mal erfolgte eine irrtümliche Zuteilung eines bereits voroperierten Patienten.

Im behandelten Kollektiv traten bei 83 Patienten 3 (3,6%) oberflächliche und keine tiefe Wundinfektion auf, im unbehandelten bei 88 Patienten 4 (4,5%) oberflächliche und 1 (1,1%) tiefe Wundinfektion. Der Unterschied der oberflächlichen bzw. tiefen Infektion ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

PROTHERO u. Mitarb. (1966) verglichen 2 Kollektive à 500 Patienten, bei denen eine Fusion im Bereich der Lendenwirbelsäule erfolgt war. Das 1. Kollektiv operierten sie in der Zeit von 1951 bis 1953, 470 dieser Patienten erhielten für 10 Tage Penicillin (ohne nähere Angabe) postoperativ (meistens 800 000 I.E./Tag). Zwischen 1959 und 1963 wurde das 2. Kollektiv operiert, davon bekamen 110 Patienten ein Antibiotikum postoperativ, 300 dagegen keines.

In der 1. Gruppe zeigte sich bei 21 (4,2%), in der 2. Gruppe bei 13 (2,6%) eine Wundinfektion. Nimmt man die Gesamtzahlen, so wurde 580 Patienten postoperativ Penicillin zugeteilt, von diesen hatten 22 (3,8%) eine Wundinfektion gegenüber 420 Patienten ohne Antibiotikum, bei denen 12-mal (2,8%) eine derartige Komplikation beobachtet wurde.

Die Verfasser schränken die Aussage ihrer Ergebnisse ein, da es sich zum einen um eine retrospektive Studie handelt, zum anderen die Antibiotikagabe nicht im Sinne einer Prophylaxe erfolgte.

FOGELBERG u. Mitarb. (1970) verglichen in einer alter-
nierend prospektiven kontrollierten Studie die Wirksamkeit einer Penicillin-Prophylaxe (600 000 I.E. Procain-Penicillin G i.m. am Abend vor der Operation sowie am nächsten Morgen noch einmal die gleiche Dosis i.m.. Während der Operation 5×10^6 I.E. Penicillin - ohne nähere Angabe - i.v., postoperativ alle 6 Stunden 6×10^5 I.E. Procain-Penicillin G i.m. für 5 Tage).

Sie wählten aus dem Gesamtspektrum der orthopädischen Operationen 2 große Eingriffe, die Kappenplastik des Hüftkopfes sowie die Wirbelsäulenfusion aus. War ein Patient Penicillin-allergisch, jedoch dem Testkollektiv zugeteilt, wurde er in die Kontrollgruppe übernommen und in dieser der nächste Patient ausgelassen.

Im behandelten Kollektiv (120 Patienten) trat 1-mal (0,8%), im unbehandelten (112 Patienten) 9-mal (8,0%) eine Wundinfektion auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($0,025 < P \leq 0,05$).

Differenziert wurde dann noch in schwere Wundinfektionen, die eine chirurgische Intervention erforderlich machten. Sie traten in 1,7% in der behandelten und in 4,5% in der Kontrollgruppe auf. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Bei der Totalendoprothese des Hüftgelenkes ermittelte man in retrospektiven Untersuchungen die Infektionsrate von prophylaktisch behandelten bzw. unbehandelten Patienten (EPTKHAR und STINCHFIELD 1973, CARLSSON u. Mitarb. 1977), bei anderen prospektiven kontrollierten Arbeiten erfolgte nur eine Antibiotika-Prophylaxe, z.T. verglich man 2 verschiedene Antibiotika (VISURI u. Mitarb. 1976, FITZGERALD u. Mitarb. 1977, BECKENBAUGH und ILSTRUP 1978, POLLARD u. Mitarb. 1979).

Klinische Studien, in denen randomisiert prospektiv kontrolliert ein prophylaktisch antibiotisch behandeltes einem Kontrollkollektiv gegenübergestellt wurden, liegen bisher nur von der schwedischen Arbeitsgruppe (ERICSON u. Mitarb. 1973 bzw. CARLSSON u. Mitarb. 1977) und von SCHULITZ u. Mitarb. (1979) vor.

Die Arbeiten enthalten alle detaillierte Angaben, so daß es möglich war, ein selektioniertes Patientengut zu betrachten: alle Operationen wurden in einem konventionellen Operationssaal durchgeführt, es handelte sich immer um Ersteingriffe, das verwendete Palacos enthielt kein Antibiotikum-Zusatz, während der Operation erfolgte keine Spülung mit antibiotikahaltiger Lösung. Die Nachuntersuchungszeit ist angegeben. Wir werteten nur die tiefen Infektionen (Früh- und Spätinfektionen).

In der Tabelle 15 haben wir die Ergebnisse dieser Studien zusammengestellt.

Tab. 15: Tiefe Infektionen nach totalendoprothetischem Hüftgelenkersatz bei prophylaktisch behandelten und unbehandelten Patienten

Autoren	Art der Studie	Anzahl d. Eingriffe	Antibiotikum Behandlungsart u. -Dauer	Nachunter- suchungszeit	Anzahl (%) d. tiefen Infektionen	
					keine Prophylaxe	Antibiotika- Prophylaxe
Eftekhar u. Stinchfield (1973)	retrospektiv 1968 - 1972	556	Penicillin G, später Oxacillin-Ampicillin- Kombination vor, wäh- rend u. nach der OP (ohne nähere Angabe)	mindestens 1 Jahr	-	17 (0,3%)
Carlsson u. Mitarb. (1977)	retrospektiv 1968 - 1974	mit AB 312 ohne AB 635	Cloxacillin; 1g i.m. prae op., 3 x 1g i.m. post op., oral 4g (14 Tage). Z.T. auch Lincomycin oder Cephalosporine	mindestens 2 Jahre	45 (14,4%)	12 (1,9%)
Visuri u. Mitarb. (1976)	alternierend, prospektiv kontrolliert Dicloxacillin versus Ampicillin 1974	Je 42	1g oral am Abend vor d. OP, am OP-Tag 2 x 1g i.m., dann 7 Tage 3 x 0,5g oral	mindestens 1 Jahr	-	1 (1,1%) gesamt beide Gruppen

Tab. 15: Fortsetzung

Autoren	Art der Studie	Anzahl d. Eingriffe	Antibiotikum : Behandlungsart u. -Dauer	Nachunter- suchungszeit	Anzahl (%) d.	
					tiefe Infektionen	keine Antibiotika- Prophylaxe
Fitzgerald u. Mitarb. (1977)	prospektiv kontrolliert 1969 - 1972	2 224	Antibiotikum nicht an- gegeben, Beginn am Abend vor bis 72 Std. post op.	mindestens 2 Jahre	-	20 (0,9%)
Beckenbaugh u. Ilstrup (1978)	prospektiv kontrolliert 1969 - 1970	278	Methicillin 1g ^{**} bei Allergie Cephalothin od. Lincomycin) am Abend vor d. OP, 1g während sowie 4 x 1g 2 Tage post op.	mindestens 4 Jahre	-	4 (1,4%)
Pollard u. Mitarb. (1979)	randomisiert prospektiv kontrolliert Cephaloridin versus Flucloxacillin 1976 - 1977	279**	Cephalothin 1g i.v. bzw. Flucloxacillin 500 mg i.m. prae op., 4 x 1g i.v. bzw. 500 mg i.m. post op., dann oral 4g 14 Tage	mindestens 1 Jahr	-	3 (1,1%) gesamt beide Gruppen

** insgesamt in der Studie 303 Patienten (157 Flucl./146 Cephal.); 297 Ersteingriffe, deren Verteilung auf die jeweilige Gruppe ist nicht gesondert aufgeführt.

* Applikationsart nicht angegeben.

5.3.

Das Erregerspektrum postoperativer Wundinfektionen

Die systemische Antibiotika-Prophylaxe stellt immer eine ungezielte Antibiotikagabe dar, weil man den möglichen Infektionserreger und dessen Empfindlichkeit gegenüber dem verabreichten Antibiotikum nicht kennt. Das Erregerspektrum früherer postoperativer Wundinfektionen einer Klinik und dessen Antibiotika-Empfindlichkeit kann als Grundlage für die Wahl des prophylaktischen Antibiotikums dienen.

Die tabellarischen Übersichten (Tab. 16) zeigen klinische Studien, aus denen man die Häufigkeit, Art (Mono- bzw. Mischinfektion) sowie das Erregerspektrum (z.T. mit Bestimmung der Erreger-Empfindlichkeit) postoperativer Infektionen nach orthopädischen Operationen ansehen kann. In den meisten Arbeiten fehlen aber detaillierte Angaben, zu welchem Zeitpunkt und auf welche Art das Material für die mikrobiologische Untersuchung gewonnen wurde. Die für den Einsatz der Antibiotika wichtigen Informationen über die Erreger-Empfindlichkeit gegenüber dem verabreichten Antibiotikum konnten nur anhand weniger Untersuchungen gewonnen werden. Statistische Berechnungen (klassischer χ^2 -Test, Signifikanzgrenze 5%) erfolgten jeweils nur für die Ergebnisse der betreffenden Klinik.

Man erkennt, daß bei orthopädischen Operationen in sämtlichen Studien Staphylokokken die häufigsten Erreger von Wundinfektionen waren. *Staphylococcus aureus* fand sich in durchschnittlich 64% aller positiven bakteriologischen Befunde. In 3 Studien fiel der hohe Anteil von *Staphylococcus albus* auf. Dieser normalerweise apathogene Hautkeim war in vielen Fällen Erreger von tiefen oder schweren Wundinfektionen. PATTERSON und BROWN (1972) weisen darauf hin, daß sie 14-mal *Staphylococcus albus* bei Zweiteingriffen wegen Spätinfektionen fanden. Über ähnliche Ergebnisse berichten KAMME

u. Mitarb. (1974) bzw. CARLSSON u. Mitarb. (1977). Streptokokken waren selten Erreger von Wundinfektionen, durchschnittlich in 6% aller positiven bakteriologischen Befunde. Eine statistische Berechnung war lediglich anhand der Angaben von SCHONHOLTZ u. Mitarb. (1962) möglich; es fand sich keine signifikant unterschiedliche Häufigkeit zwischen behandelten und unbehandelten Patienten.

In den angeführten Untersuchungen kamen wenig Anaerobier als Infektionskeime zutage. LODENKÄMPER und RÜHLCKE (1974) weisen darauf hin, daß bisher bei den Wundinfektionen diesen Bakterien zu wenig Beachtung geschenkt wurde und demzufolge keine routinemäßigen gezielten Untersuchungen erfolgten. Neuere Arbeiten belegen, daß man z.B. bei den Spätinfektionen nach totalendoprothetischem Gelenkersatz in einem hohen Prozentsatz anaerobe Keime findet (21,6% bei BUCHHOLZ 1976, des weiteren KAMME u. Mitarb. 1974, SCHWAN u. Mitarb. 1977).

Mit einer Ausnahme (SCHWAN u. Mitarb. 1977) traten bei allen Untersuchern gram-negative Wunderreger auf, im Durchschnitt in 16,5% aller positiven bakteriologischen Befunde. Vergleicht man die Häufigkeit des Vorkommens dieser Erreger bei prophylaktisch behandelten bzw. unbehandelten Patienten, so lassen sich in den Studien von SCHONHOLTZ u. Mitarb. (1962), ERICSON u. Mitarb. (1973), SCHULITZ u. Mitarb. (1979) sowie WINKELMANN u. Mitarb. (1979) in keinem Fall signifikant mehr gram-negative Bakterien bei prophylaktisch behandelten als bei unbehandelten Patienten nachweisen.

MAGUIRE (1964) gibt am Gesamtspektrum orthopädischer Operationen (ohne detaillierte tabellarische Aufstellung) 30% gram-negative Keime bei den unbehandelten und 15% bei den mit Penicillin/Streptomycin oder Tetracyclinen systemisch behandelten Patienten an.

Im Hinblick auf die Häufigkeit gram-negativer Erreger bei Wundinfektionen seien hier noch die Ergebnisse von 2 Autoren angeführt, die andere prophylaktische Maßnahmen durchführen. BUCHHOLZ (1973, 1976), der heute ausschließlich Gentamicin-Palacos zur Infektionsprophylaxe verwendet, berichtet über 19 bzw. 21% gram-negative Erreger bei Wundinfektionen nach totalendoprothetischem Gelenkersatz. In seinen Aufstellungen ist immer ein nicht näher erläuterter Prozentsatz auswärtiger Infektionen mit enthalten. Es fehlt bei ihm des weiteren eine genaue Angabe, in welchem Ausmaß sich die Verteilung der gram-negativen Erreger gegenüber früher geändert hat, als er noch keine prophylaktischen Maßnahmen anwandte bzw. ihm nur Erythromycin-Palacos zur Verfügung stand.

CHARNLEY (1972) hat die größte Zahl von Patienten veröffentlicht, die unter den Bedingungen der Rein-Raum-Technik operiert wurden. Von 298 Patienten, bei denen er im konventionellen Operationssaal eine TEP implantierte, bekamen 16 (4,5%) eine tiefe Infektion, 1-mal mit einem gram-negativen Erreger. Bei 1 787 im Green-house operierten Patienten waren 62 (0,35%) Infektionen festzustellen, 9-mal mit gram-negativen Bakterien. Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung, so daß eine statistische Berechnung nicht möglich war.

Detaillierte Angaben der Erreger-Empfindlichkeit gegenüber dem verwendeten Antibiotikum lagen nur in 4 Studien vor. Bei FOGELBERG u. Mitarb. (1970) sowie SCHULITZ u. Mitarb. (1979) waren sowohl in den behandelten als auch unbehandelten Kollektiven die resistenten Staphylokokken auffällig. Wir werden später (s.S. 84) noch einmal auf diese Befunde zurückkommen.

Tab. 16 : Erregerspektren postoperativer Wundinfektionen

Autoren Art d. OP Untersuchungszeitraum	Gesamt- infekt.	positive bakteriöl. Befunde	Mono-/ Misch- Infekt.	Patienten- verteilung verwendetes Antibiotikum	Bakterien-Spektrum Empfindlichkeit () +
Tachdjian u. Compere (1957) Ges. orthop. OP 1952 - 1957	44	44	44/0	Ø AB 1 100 Pat. verschiedene AB* 1 900 Pat.	24 x Staph. aureus 15 x Staph. albus 1 x Proteus vulgaris 3 x Pseudomonas aeruginosa 1 x Bacillus subtilis
Schonholtz u. Mitarb. (1962) Ges. orthop. OP 1959	Ø AB 6 mit AB 11	17	11/6	Ø AB 159 Pat.	3 x Staph. aureus (s) 1 x Staph. aureus (ms) 1 x Staph. aureus (s) u. Streptococcus faecalis (s) u. β-hämolyt. Streptokokken (s) 1 x Staph. aureus (s) u. Alcaligenes faecalis (r) u. Micrococcus tetragenes (s)
				Chlor- amphenicol 172 Pat.	6 x Staph. aureus (s) 1 x Staph. aureus (ms) 1 x Staph. aureus (s) u. Streptococcus faecalis (s) u. Aerobacter aerogenes (s) 1 x Staph. aureus (s) u. Micrococcus tetragenes (s) 1 x Staph. aureus (s) u. Aerobacter aerogenes (s) β-hämolyt. Streptokokken (s) u. Micrococcus tetragenes (s)

() + sofern angegeben. s = sensibel, me = mäßig sensibel, r = resistent. * ohne nähere Angaben

Tab. 16 : Fortsetzung

Autoren Art d. OP Untersuchungszeitraum	Gesamt- infekt.	positive bakteriöl. Befunde	Mono-/ Misch- Infekt.	Patienten- verteilung verwendetes Antibiotikum	Bakterien-Spektrum Empfindlichkeit () +
Stevens (1964) Ges. orthop. OP 1960	56	44	Ø Angabe	1 387 Pat.-Kollektiv nicht exakt zu trennen AB Ø Angaben	33 x Staph. aureus 5 x Staph. albus 1 x β -Hämolyt. Streptokokken 2 x Pseudomonas aeruginosa 1 x Proteus vulgaris 1 x Klebsiella 1 x Clostridium welchii
Reichel (1976) Ges. orthop. OP 1966 - 1974	Ø AB 31 mit AB 7	35	Ø Angabe	Ø AB 932 Pat.	23 x Staph. aureus 1 x Streptokokken* 1 x Enterobacter cloacae 1 x Klebsiella 1 x Proteus* 1 x E. coli
				verschiedene Penicilline* 190 Pat.	5 x Staph. aureus 1 x Staph. epidermidis 1 x Enterobacter cloacae
Winkelmann u. Mitarb. (1979) große orthop. OP (Erwachsenenalter) 1976 - 1977	Ø AB 5 mit AB 3	8	7/1	Ø AB 88 Pat. Cephacetril u. Cephalixin 83 Pat.	5 x Staph. aureus (s) 1 x Enterokokken (s) 1 x Staph. aureus (s) 1 x Enterokokken (s) u. Enterobacter (s)

Tab. 16 : Fortsetzung

Autoren Art d. OP Untersuchungszeitraum	Gesamt- infekt.	positive bakteriol. Befunde	Mono-/ Misch- Infekt.	Patienten- verteilung verwendetes Antibiotikum	Bakterien-Spektrum Empfindlichkeit () ⁺
Prothero u. Mitarb. (1966) WS-Fusion 1951 - 1963	Ø AB 12 mit AB 22	34	Ø Angabe	Ø AB 420 Pat.	13 x Staph. aureus 4 x Streptokokken* 2 x E. coli 1 x Pseudomonas aeruginosa 1 x Aerobacter aerogenes
				Penicillin* 580 Pat.	11 x Staph. aureus 2 x Streptokokken*
Forelberg u. Mitarb. (1970) WS-Fusion + Kappenplastik Ø Angaben	Ø AB 10 mit AB 2	11	9/2	Ø AB 112 Pat.	3 x Staph. aureus (s) 3 x Staph. aureus (r) 1 x Staph. aureus (r) u. Klebsiella (r) 1 x Staph. aureus (r) u. Pseudomonas aeruginosa (r) 1 x ß-hämoly. Streptokokken (s)
				Procain-Peni- cillin G 120 Pat.	1 x Staph. aureus (r) 1 x Klebsiella (r)

Tab. 16 : Fortsetzung

Autoren Art d. OP Untersuchungszeitraum	Gesamt- infekt.	positive bakteriol. Befunde	Mono-/ Misch- Infekt.	Patienten- verteilung verwendetes Antibiotikum	Bakterien-Spektrum Empfindlichkeit () +
Patterson u. Brown (1972) TEP (Hüfte) 1966 - 1971	30	30	30/0	Ø AB 368 Pat.	4 x Staph. aureus 21 x Staph. albus 3 x Pseudomonas aeruginosa 1 x Proteus* 1 x anaerob. Micrococcus
Ericson u. Mitarb. (1973) TEP (Hüfte) 1970 - 1972	Ø AB 12 mit AB 0	11	9/2	Ø AB 76 Pat.	8 x Staph. aureus 1 x Staph. albus 1 x Staph. aureus u. Proteus mirabilis 1 x Staph. aureus u. Pseudomonas aeruginosa u. Klebsiella
				Cloxacillin 83 Pat.	-
Salvati u. Mitarb. (1973) HEP (Hüfte) 1950 - 1965	43	43	42/1	Ø AB 436 Pat.	19 x Staph. aureus 15 x Staph. albus 4 x Pseudomonas aeruginosa 1 x Pseudomonas aeruginosa u. Enterococcus 2 x Proteus mirabilis 1 x anaerob. Diphteroides 1 x nicht klassifizierbar

Tab. 16 : Fortsetzung

Autoren Art d. OP Untersuchungszeitraum	Gesamt- infekt.	positive bakteriell. Befunde	Mono-/ Misch- Infekt.	Patienten- verteilung verwendetes Antibiotikum	Bakterien-Spektrum Empfindlichkeit () +
Schwan u. Mitarb. (1977) TEP (Hüfte) 1972 - 1974	10	10	9/1	Ø AB 436 Pat.	4 x Staph. aureus 1 x Staph. albus 1 x Staph. albus u. 2 x Staph. aureus 1 x Peptococcus sp. 1 x Peptococcus magnus 1 x Propionibacterium sp.
Pollard u. Mitarb. (1979) TEP (Hüfte) 1976 - 1977	9	9	9/0	Flucloxacillin 157 Pat. Cephaloridin 146 Pat.	1 x Staph. aureus 1 x Streptococcus faecalis 2 x Koliforme 1 x anaerob. Diptheroides 2 x Staph. aureus 1 x Koliforme
Schulitz u. Mitarb. (1979) TEP (Hüfte) 1972 - 1974	Ø AB 10 mit AB 3	11	9/2	Ø AB 89 Pat. Lincomycin 105 Pat.	6 x Staph. aureus (s) 1 x Staph. aureus (r) 1 x E. coli (r) u. Enterococcus (r) 1 x Staph. aureus (r) 1 x Klebsiella (r) u. Pseudomonas aeruginosa (r) 1 x Achromobacter (r)

Die Herkunft der Infektions-Erreger

Eine systemische Antibiotika-Prophylaxe hat nur Sinn, wenn man davon ausgehen kann, daß die Infektionserreger während der Operation in das Wundgebiet gelangen.

Die möglichen intraoperativen Infektionsquellen sind der Patient selbst (exogen von seiner Haut- oder Mund-, Nasen-, Rachen-Flora sowie endogen z.B. von einem Infektionsherd anderenorts), das Operationspersonal, die bakterielle Besiedlung der Operationsgeräte sowie die Luftkeime.

Überblickt man die Literatur, so stellt man sehr unterschiedliche Angaben im Hinblick auf den Stellenwert der einzelnen in Frage kommenden Infektionsquellen fest.

BRUUN (1970), GIERHAKE (1970), SCHONHOLTZ (1976) sowie DRAKE u. Mitarb. (1977) fanden an erster Stelle die Haut des Patienten sowie die Mund-, Nasen-, Rachen-Flora als Keimquelle. GIERHAKE (1970) betont, daß die bei den Patienten gefundenen Keime häufig Hospitalkeime von den Stationen waren.

Das Ausmaß der endogenen Autoinfektion zum Zeitpunkt der Operation von einem Infektionsherd anderenorts ist nicht bekannt. GRÜN (1978) führt an, daß schon ein Druck auf ein Zahngranulom oder die Palpation des Bauches genügen kann, um eine Ausschwemmung von Bakterien in die Blutbahn herbeizuführen, die dann an den Schwachstellen der Abwehr zur Ansiedlung kommen können.

WOOD u. Mitarb. (1961) bzw. BURKE (1963) hatten demgegenüber in früheren Untersuchungen das Operationspersonal und die Operationsgeräte als Hauptkeimquelle ermittelt.

Bereits LISTER (1867) erkannte die Gefahr der Luftkeime. Seine Infektionsrate konnte durch Vernebelung von Karbolsäure im Operationssaal gesenkt werden.

Heute liegen mehrere Untersuchungen vor, in denen mehr oder weniger deutlich die Bedeutung der Luftkeime betont wird

(12, 21, 22, 38, 194, 195, 198, 207).

Analysiert man die Arbeiten genauer, so kann man keinesfalls sagen, daß allein die Luftreinigung die Senkung der Infektionsrate bewirkt hat.

Bereits bei CHARNLEY (1972) wurde parallel zur Luftreinigung auch eine verbesserte Operationsvorbereitung durchgeführt, wie etwa die intensivere Reinigung der Haut des Patienten im Operationsgebiet, Abdeckung mit für Bakterien weniger durchlässigen Materialien und Verwendung von selbstklebenden Plastikfolien. Gleichzeitig mit der Weiterentwicklung im Sinne des Laminar-Flow-Systems erfolgte die bessere Bekleidung sämtlicher Körperpartien vom Operationspersonal, Tragen von 2 Paar Handschuhen, kontinuierliches Absaugen der Atemluft und (räumliche) Trennung zwischen Operations- und Anaesthesie-Team einschließlich Narkose- und sonstigen Operations-Gerätschaften.

Neben den intraoperativ (exogen oder endogen) in das Wundgebiet gelangenden Bakterien muß die Möglichkeit der postoperativen haematogenen Infektion berücksichtigt werden.

Diese wird gerade bei der Spätinfektion nach totalendoprosthetischem Gelenkersatz immer wieder diskutiert. Nach LODEN-KÄMPFER (zitiert nach BUCHHOLZ 1972) zieht der Knochenzement als Fremdkörper vermutlich die Bakterien im Sinne einer Anachorese an.

FITZGERALD u. Mitarb. (1973) fanden zwar bei der TEP des Hüftgelenkes am Ende der Operation in durchschnittlich 30% eine positive Wundkontamination, aber bei 14 Infektionen waren nur 2-mal die Erreger aus der Operationswunde mit denen später bei der Wundinfektion gefundenen identisch. FRANCO u. Mitarb. (1977) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. AHLBERG u. Mitarb. (1978) konnten in einer Literaturzusammenstellung einschließlich ihrer eigenen Beobachtungen 33 Fälle finden, in denen postoperativ ein Zusammenhang zwischen einem Infektionsherd anderenorts und der metastatischen Infektion der Totalendoprothese aufgezeigt werden konnte.

Insgesamt muß man davon ausgehen, daß in einem bisher nicht geklärten Prozentsatz Bakterien postoperativ haematogen in das Wundgebiet gelangen, und die systemische Antibiotika-Prophylaxe, die in der Regel nur kurze Zeit nach der Operation fortgesetzt wird, die Infektion durch diese Erreger nicht verhindern kann.

5.5. Nebenwirkungen der systemischen Antibiotika-Prophylaxe

Prophylaktische Maßnahmen zur Senkung der postoperativen Wundinfektionsrate bedürfen einer genauen Prüfung ihrer Wirkung, aber vor allem der zu erwartenden Nebenwirkungen. Dies trifft insbesondere für die systemische Antibiotika-Prophylaxe zu.

Jede antibiotische Therapie bedeutet einen Eingriff in die (physiologische) körpereigene Bakterienflora. So führt KNOTHE (1977) am Beispiel der Darmflora als "direkte Wirkung" der Antibiotika eine Reduktion empfindlicher Stämme an. In Abhängigkeit vom Anteil resistenter Bakterien vor Beginn der antibiotischen Therapie kommt es zu einer Selektion und Vermehrung dieser meist R-Faktor tragenden Keime. Die Ablösung der verschiedenen Serogruppen durch sensible oder resistente Vertreter anderer Gruppen bezeichnet er als "indirekte Wirkung". Nach Absetzen des Antibiotikums dauert es z.T. noch längere Zeit, bis die normale ursprüngliche Flora wiederhergestellt ist.

NAUMANN (1979) weist darauf hin, daß die resistenten Bakterien ein endogenes Erreger-Reservoir darstellen, aus dem Autoinfektionen erfolgen können. Für die Patienten, die eine systemische Antibiotika-Prophylaxe erhalten, besteht demzufolge die Möglichkeit der Autoinfektion, des weiteren sind sie als Träger resistenter Keime für die Hospitalflora und damit für andere Patienten gefährlich.

Es bestand die Frage, ob bei den prophylaktisch antibiotisch behandelten Patienten postoperativ häufiger infektiöse

Komplikationen wie die Pneumonie oder der Harnwegsinfekt auftreten als bei den unbehandelten Patienten.

Nur in wenigen orthopädischen Veröffentlichungen wurden außer den Wundinfektionen derartige Komplikationen angeführt (Tab. 17 - 19).

Bei 3 Untersuchungen war eine vergleichende Betrachtung möglich (Tab. 17). Sie ergab, daß diese Komplikationen bei Patienten mit Antibiotika-Prophylaxe nicht häufiger waren als bei den unbehandelten. Die Studien ohne Vergleichskollektiv können nur informativ gegenübergestellt werden. Dem auffallend hohen Prozentsatz der Harnwegsinfektionen bei den von EFTEKHAR und STINCHFIELD (1973) prophylaktisch antibiotisch behandelten Patienten steht der ebenfalls sehr hohe der unbehandelten von WILSON u. Mitarb. (1972) gegenüber.

Über folgende weitere postoperative Komplikationen wird berichtet:

SCHONHOLTZ u. Mitarb. (1962) fanden 2-mal eine Furunkulose sowie 1-mal eine purulente Pharyngitis bei den mit Chloramphenicol behandelten Patienten, die letztere Komplikation auch 2-mal im unbehandelten Kollektiv.

TACHDJIAN und COMPERE (1957) führen etwa 2,5% gastro-intestinale Komplikationen im Sinne einer pseudomembranösen Enterocolitis nach Gabe von Tetracyclinen, Erythromycin oder Sulfa an.

VISURI u. Mitarb. (1976) beobachteten nach Verabreichung von Dicloxacillin in 2% eine Diarrhoe, demgegenüber nach Ampicillin diese in 8% sowie in 6% eine Stomatitis.

Wir fanden in der orthopädischen Literatur nur 1 Todesfall, der (vermutlich) auf eine antibiotikabedingte Enterocolitis - nach prophylaktischer Medikation - zurückgeführt wurde (FICHTNER 1968).

Die Angaben hinsichtlich der Häufigkeit antibiotikabedingter allergischer Reaktionen schwanken zwischen 0 und 8,9% (7, 48, 60, 87, 128, 135, 151, 173, 188).

- 84 -

Beschrieben wurden immer nur flüchtige Hauterscheinungen, in keinem Fall beobachtete man einen anaphylaktischen Schock. Meistens traten die Exantheme nach Verwendung von Ampicillin (8%; VISURI u. Mitarb. 1976) bzw. Ampicillin- und Penicillin-Kombination (8,9%; HERRMANN 1973) auf. Bei anderen Präparaten (einschließlich Penicillin als Monotherapie) läßt sich eine durchschnittliche Allergierate von 1,6% ermitteln. PAVEL u. Mitarb. (1977) registrierten bei 887 prophylaktisch antibiotisch behandelten Patienten in 3,8% ein flüchtiges Medikamentenfieber.

Eine weitere Nebenwirkung der systemischen Antibiotika-Prophylaxe ist die Resistenzentwicklung der Erreger gegenüber dem verabreichten Antibiotikum. Wir haben dies bereits im vorangegangenen Kapitel aufgrund der Befunde bei FOGELBERG u. Mitarb. (1970) bzw. SCHULITZ u. Mitarb. (1979) anklagen lassen. Auf die hohe Rate Penicillin-resistenter Staphylokokken wiesen bereits TACHDJIAN und COMPERE (1957) sowie PROTHERO u. Mitarb. (1966) in ihren Arbeiten hin. Die Erreger-Resistenz nahm jeweils zu, je länger Penicillin als prophylaktisches Antibiotikum verwendet wurde.

Tab.17 Anzahl (%) der postoperativen Pneumonie oder Harnwegsinfektion;
antibiotisch behandelte bzw. unbehandelte Patienten

Autoren Operation	Antibiotika Behandlungs- dauer	Pneumonie	Harnwegsinfekt
Schonholtz u. Mitarb. (1962) gesamte orthop. Operationen	172 Pat. Chloramphenicol 10 Tage	-	4 (2,4)
	159 Pat. Ø AB	-	-
Schulitz u. Mitarb. (1979) TEP (Hüfte)	137 Pat. Lincomycin 10 Tage	4 (3,0)	3 (2,2)
	122 Pat. Ø AB	5 (4,1)	3 (2,5)
Winkelmann u. Mitarb. (1979) große orthop. Operationen	83 Pat. Cephacetril/ Cephalexin 5 Tage	-	1 (1,2)
	88 Pat. Ø AB	1 (1,1)	2 (2,2)

Tab. 18 Anzahl (%) der postoperativen Pneumonie oder Harnwegsinfektion;
antibiotisch behandelte Patienten

Autoren Operation	Antibiotika Behandlungs- dauer	Pneumonie	Harnwegsinfekt
Prothero u. Mitarb. (1966) WS-Fusion	470 Pat. Penicillin* 10 Tage	2 (0,4)	10 (2,1)
Herrmann (1973) orthop. OP (86% TEP)	453 Pat. Penicillin G Ampicillin Oxacillin 10 Tage	10 (2,2)	-
Eftekhar u. Stinchfield (1973) TEP (Hüfte)	700 Pat. Procain-Penicillin G Ampicillin-Oxacillin (Kombination) Behandlungs- dauer*	-	109 (15,6)
Visuri u. Mitarb. (1976) TEP (Hüfte)	100 Pat. Dicloxacillin Ampicillin 8 Tage	1 (1,0)	4 (4,0)
Collis u. Steinhaus (1976) TEP (Hüfte)	298 Pat. Cephalothin 3 Tage	5 (1,7)	8 (2,7)

Tab. 19 Anzahl (%) der postoperativen Pneumonie oder Harnwegsinfektion;
antibiotisch unbehandelte Patienten

Wilson u. Mitarb. (1972) TEP (Hüfte)	97 Pat. Ø AB	-	14 (14,4)
--	-----------------	---	-----------

* ohne nähere Angabe

Der Wert einer klinischen Studie ist um so größer, je mehr statistische Voraussetzungen erfüllt sind.

Retrospektive Krankenblatt-Erhebungen, sei es zur Ermittlung des Prozentsatzes postoperativer Wundinfektionen oder zum Nachweis der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit einer Antibiotika-Prophylaxe, haben nur eine sehr mangelhafte Aussagefähigkeit.

Die erheblich voneinander abweichenden Angaben hinsichtlich der Gesamtinfektionsrate nach orthopädischen Operationen machen dies bereits deutlich.

Bei der retrospektiven Auswertung von Krankenblatt-Befunden muß man auf die Genauigkeit der oft Jahre zurückliegenden Eintragungen vertrauen. Es ist nicht zu erkennen, inwieweit die Beurteilung des klinischen Infektionsbefundes damals subjektiv beeinflusst war, objektive bakteriologische sowie laborchemische Befunde liegen häufig nicht vor.

Der behandelnde Arzt wird - vor allem wenn er selbst der Operateur war - eher die Infektion als leicht oder oberflächlich bezeichnen und bei erfolgreicher Therapie der Wundinfektion auch entsprechend den Krankenblatteintrag formulieren.

In den meisten retrospektiven Erhebungen der Gesamtinfektionsrate fehlen Angaben, bei wieviel der Patienten prophylaktische Maßnahmen zur Infektionsverhütung durchgeführt worden waren. Die Gesamtzahl der unterschiedlichsten Operationen ohne Beziehung zur Häufigkeit des durchgeführten Eingriffs, zur Lokalisation und vor allem zum Alter des Patienten dienen der Berechnung der Infektionsrate. Infolge fehlender Nachuntersuchung waren keine Angaben über die Patienten möglich, deren Infektion sich erst nach der Entlassung aus der stationären Behandlung bemerkbar gemacht hatte.

In zahlreichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß die postoperative Wundinfektion abhängig ist vom Alter

des Patienten, der Art, Schwere und Lokalisation des Eingriffes, Implantation von Fremdkörpern, Erst- bzw. Zweiteingriff, vom Operateur, dem Reinigungsgrad des Operationssaales sowie der Dauer des praeoperativen stationären Aufenthaltes. Sie wird weiterhin negativ beeinflusst durch gleichzeitig bestehende infektiöse, rheumatische, tumoröse, immunologische sowie Stoffwechselerkrankungen (2, 9, 13, 22, 28, 31, 44, 94, 115, 169, 179, 182, 206).

Nur anhand einer genauen Analyse dieser einzelnen Faktoren und mit von vornherein festgelegten Kriterien der Wundinfektion ist es möglich, sich ein exaktes Bild darüber zu machen, nach welchen orthopädischen Operationen und bei welchen Patienten gehäuft postoperative Wundinfektionen auftreten.

Es ließ sich zeigen, daß einige orthopädische Operationen in einem hohen Prozentsatz mit der Komplikation einer postoperativen Wundinfektion belastet sind. Gerade bei den Eingriffen an der Wirbelsäule, dem Hüftgelenk sowie in der Oberschenkel/Knie-Region kommen viele der o.a. Risikofaktoren zusammen. Es handelt sich hier meist um größere Operationen, z.B. dem totalendoprothetischen Gelenkersatz, der zudem fast ausnahmslos bei älteren Patienten durchgeführt wird.

Vergleichenden retrospektiven Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit einer systemischen Antibiotika-Prophylaxe lastet ebenfalls der Mangel der Ungenauigkeit an.

Auch die prospektiven kontrollierten klinischen Prüfungen können keine Beweise im strengen Sinne liefern. Sie bieten die Grundlage für Entscheidungen, die nicht ohne die Möglichkeit des Irrtums getroffen werden. Der wesentliche Vorteil liegt jedoch darin, daß bzgl. der gewählten Zielkriterien die Wahrscheinlichkeit statistischer Fehlschlüsse von vornherein festgelegt werden können (JEFDINSKY 1978).

Die retrospektiven Studien von TACHDJIAN und COMPERE (1957), MAGUIRE (1964), STEVENS (1964), PROTHERO (1966), SCALES u. Mitarb. (1972), HERRMANN (1973), KRÄMER u. Mitarb. (1974) sowie REICHEL (1976) können nicht für die Frage der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit einer systemischen Antibiotika- Prophylaxe verwertet werden.

Am Gesamtspektrum orthopädischer Operationen ohne total-
endoprothetischem Gelenkersatz verbleiben wenige prospektive
Untersuchungen (SCHONHOLTZ u. Mitarb. 1962, FOGELBERG 1970,
PAVEL u. Mitarb. 1977, WINKELMANN u. Mitarb. 1979).

SCHONHOLTZ u. Mitarb. (1962) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen antibiotisch behandelten bzw. unbehandelten Patienten.

Die Studie von FOGELBERG u. Mitarb. (1970) weist im Hinblick auf die Patientenzuteilung statistische Mängel auf, so daß ihre Ergebnisse mit Vorbehalt betrachtet werden müssen. PAVEL u. Mitarb. (1977) führten eine große multizentrische Doppelblindstudie durch, in der sie bei orthopädischen Operationen von mindestens 30 Minuten Dauer eine signifikante Senkung der Wundinfektionsrate durch eine systemische Antibiotika-Prophylaxe nachweisen konnten. Bei ihrer Studie besteht jedoch eine erhebliche Differenz in der Zahl behandelter bzw. unbehandelter Patienten. Obwohl von den Verfassern angegeben wird, daß dieser Unterschied aufgrund des randomisierten Vorrates der Antibiotika-Placebo-Ampullen auftrat, ist ein Fehler in der Patienten-Randomisierung nicht auszuschließen.

WINKELMANN u. Mitarb. (1979) konnten in ihrer Studie, in der mehrere orthopädische Operationen von mindestens 1-stündiger Dauer zusammengefaßt worden waren, demgegenüber keinen signifikanten Unterschied der Infektionshäufigkeit zwischen behandelten und unbehandelten Patienten nachweisen.

Wie sind die Ergebnisse beim totalendoprothetischen Gelenkersatz? Entsprechende Untersuchungen finden sich nur für die Totalendoprothese des Hüftgelenkes.

Ohne zusätzliche prophylaktische Maßnahmen ist in mindestens 6% mit einer tiefen Infektion zu rechnen, wie dies bereits die retrospektiven Studien von FATTERSON und BROWN (1972), LIDGREN und LINDBERG (1974), CARLSSON u. Mitarb. (1977) sowie SCHWAN u. Mitarb. (1977) zeigten. In den randomisierten prospektiven kontrollierten Studien der schwedischen Arbeitsgruppe (ERICSON u. Mitarb. 1973, CARLSSON u. Mitarb. 1977) sowie SCHULITZ u. Mitarb. (1979) ergab sich bei entsprechend langer Nachuntersuchungszeit in den unbehandelten Kollektiven ein noch höherer Prozentsatz postoperativer Infektionen. In diesen beiden Studien konnte auch bei Verwendung von Oxacillin bzw. Lincomycin die Anzahl der postoperativen tiefen Wundinfektionen signifikant gesenkt werden. Die Ergebnisse der prospektiven kontrollierten Studien ohne Kontrollkollektiv von VISURI u. Mitarb. (1976), FITZGERALD u. Mitarb. (1977), BECKENBAUGH und ILSTRUP (1978) sowie FOLLARD u. Mitarb. (1979) können nur informativ gegenübergestellt werden. Auch bei ihren prophylaktisch antibiotisch behandelten Patienten war eine ähnlich niedrige Infektionsquote wie in den beiden vergleichenden Studien vorhanden.

Aufgrund einer ausführlichen Literaturzusammenstellung kommen STOLLE u. Mitarb. (1979) bei traumatologischen Patienten zu dem Ergebnis, daß trotz zahlreicher klinischer Untersuchungen kein Nachweis der Wirksamkeit einer Antibiotika-Prophylaxe zu führen war.

Ähnliches gilt für orthopädische Patienten. Es läßt sich bisher anhand statistisch gesicherter Studien nur bei der Totalendoprothese des Hüftgelenkes zeigen, daß mit einer systemischen Antibiotika-Prophylaxe die Häufigkeit postoperativer Infektionen signifikant gesenkt werden kann und dies auch nur anhand von 2 Arbeiten.

Betrachten wir die Ursachen für die unsichere Wirkung der systemischen Antibiotika-Prophylaxe.

Auch bei Kenntnis des Erregerspektrums früherer postoperativer Wundinfektionen kann der mögliche Infektionserreger und dessen Antibiotika-Empfindlichkeit nicht vorausgesagt werden. Die systemische Antibiotika-Prophylaxe stellt deshalb immer eine ungezielte Antibiotikagabe dar. Selbst mit den Breitspektrum-Antibiotika können nicht alle Keime erfaßt werden. Es ist zudem zu bedenken, daß für viele Erreger nicht die notwendigen therapeutisch wirksamen Antibiotika-Konzentrationen in der Knochen/Weichteilwunde bzw. im Gelenk erreicht werden können.

In unseren Tierversuchen ließ sich nachweisen, daß mit der prophylaktischen Gabe eines speziell gegen gram-negative Keime wirksamen Antibiotikums eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion nicht verhindert werden konnte. Infolge der relativ hohen minimalen Hemmkonzentration sind für die Mehrzahl dieser Erreger mit den gegen sie wirksamen Antibiotika, in therapeutisch vertretbarer Dosierung, keine ausreichenden extravasalen Gewebekonzentrationen zu erzielen.

Demzufolge kann auch mit den Aminoglykosiden - in ihrem Wirkungsspektrum liegen neben den gram-negativen auch die meisten gram-positiven Erreger - dem Verlangen nach einem Universal-Antibiotikum für die Prophylaxe nicht entsprochen werden.

Die Erregerverteilung zeigte zwar in durchschnittlich 16,5% gram-negative Erreger bei den Wundinfektionen, ermittelt man jedoch, wie häufig diese in Mono- oder Mischinfektionen bezogen auf das jeweils operierte Gesamtkollektiv vorkamen, so zeigt sich dies in 0,13 bis 2,1%, im Durchschnitt in 0,9%. Der Einsatz eines Aminoglykosids zu prophylaktischen Zwecken verbietet sich demzufolge geradezu, zumal wenn man bedenkt, daß die wenigen gram-negativen Infektionen wahrscheinlich sowieso nicht verhindert werden können.

Dies muß auch dann berücksichtigt werden, wenn sich zukünftig wie in anderen Fachdisziplinen bereits berichtet, auch nach orthopädischen Operationen vermehrt gram-negative Wundinfektionen zeigen sollten. Das Spektrum dieser Keime hat sich zudem erweitert durch gram-negative Anaerobier (z.B.

Bacteroides), oder bisher als apathogen geltende Erreger (z.B. *Serratia-marcescens*).

Ein weiteres Argument gegen eine systemische Antibiotika-Propylaxe ist die Tatsache, daß in einem bisher ungeklärten Prozentsatz die Infektion (mitunter lange Zeit) postoperativ haematogen entsteht.

Bei all der Unsicherheit im Hinblick auf die Wirkung kommt noch entscheidend hinzu, daß von allen prophylaktischen Maßnahmen zur Senkung der postoperativen Infektionsrate allein die systemische Antibiotika-Propylaxe für den Patienten die Gefahr von ernsthaften Nebenwirkungen birgt. Eine Antibiotika-Medikation bewirkt zweifellos eine Selektionierung (resistenter) Bakterien in der Nasen-, Rachen- bzw. Darmflora. Anhand der prüfbaren Literaturergebnisse ließen sich allerdings bei den prophylaktisch antibiotisch behandelten Patienten nicht mehr gram-negative Wundinfektionen und vor allem andere infektiöse postoperative Komplikationen, wie z.B. die Pneumonie oder der Harnwegsinfekt, nachweisen. Gastrointestinale Komplikationen sowie allergische Reaktionen sind auch bei kurzfristiger Antibiotika-Applikation nicht zu vermeiden. Die routinemäßige systemische Antibiotika-Propylaxe führt zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung der Erreger.

NAUMANN hat 1961 bereits eindringlich darauf hingewiesen, daß dieses Problem der antibiotikabedingten Resistenzentwicklung keinesfalls durch die Entwicklung bzw. Verwendung immer neuer antibiotischer Substanzen gelöst werden kann. Nur die gezielte Indikationsstellung sowie eine einschneidende Verringerung des gesamten Antibiotika-Verbrauches führt zu einem Rückgang der resistenten Hospitalstämme. Dies unterstreicht die Forderung, die Indikation zur systemischen Antibiotika-Propylaxe genau zu prüfen bzw. abzuwägen, ob durch andere Maßnahmen nicht gleichwertige Erfolge in der Senkung der postoperativen Wundinfektion zu erzielen sind.

5.7.

Schlußfolgerungen

In den Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß sich eine Knochen- oder Gelenkinfektion durch *Pseudomonas aeruginosa* mit einer 3-tägigen systemischen Antibiotika-Prophylaxe nicht verhindern läßt, selbst wenn ein gegen den Infektionserreger speziell wirksames Antibiotikum eingesetzt wird. Aufgrund der vorangegangenen Spiegelbestimmungen des Tobramycins, die als Durchschnittskonzentrationen der jeweiligen Gewebeproben aufzufassen sind, war zu ersehen, daß die minimale Hemmkonzentration des verwendeten *Pseudomonas aeruginosa* bereits 2 Stunden nach der Antibiotikum-Injektion im Haematom nicht mehr, in den Knochengewebeannteilen z.T. nicht mehr erreicht wurde. Ob überhaupt und wie lange therapeutisch wirksame extravasale Wirkstoffkonzentrationen in vivo im Bereich der Knochen/Weichteilwunde bzw. im Gelenk vorlagen, kann hieraus nicht angegeben werden.

Die Literatur belegt zweifellos, daß bei einigen orthopädischen Operationen gehäuft postoperativ Wundinfektionen auftreten, insbesondere ist hier der totalendoprothetische Gelenkersatz hervorzuheben.

Für die Senkung der Wundinfektionsrate hat offenbar die systemische Antibiotika-Prophylaxe auch klinisch nur eine sehr unzureichende Wirkung.

So konnte von 20 klinischen Untersuchungen, in denen der Frage der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit dieser prophylaktischen Maßnahme nachgegangen wurde, nur aus 2 statistisch abgesicherten Studien (beide bei der Totalendoprothese des Hüftgelenkes) auf die Wirksamkeit der systemischen Antibiotika-Prophylaxe geschlossen werden.

Da die Erreger der Wundinfektion bzw. dessen Antibiotika-Empfindlichkeit unbekannt sind, stellt die systemische Antibiotika-Prophylaxe immer eine ungezielte Antibiotikagabe

dar. Es ist demzufolge hier noch weit mehr offen, ob mit den verschiedenen Antibiotika für die möglichen Infektionserreger ausreichende Wirkstoffkonzentrationen im Wundgebiet oder dem Gelenk zu erreichen sind.

Es besteht zudem die Möglichkeit, daß die Infektion erst postoperativ haematogen entsteht.

Aufgrund dieser Unsicherheitsfaktoren und vor allem der Tatsache, daß die systemische Antibiotika-Trophylaxe die Gefahr von ernsthaften Nebenwirkungen für den Patienten birgt, ist im Hinblick auf die fragliche Wirkung deshalb in der operativen Orthopädie von einer systemischen Antibiotika-Propylaxe abzuraten.

6.

Zusammenfassung

Bei 48 Versuchstieren (Kaninchen) erfolgten Tobramycin-Spiegelbestimmungen im Serum, Haematom sowie Knochengewebe (Spongiosa, Blutmark, Corticalis).

Um zu prüfen, inwieweit ein operativer Eingriff die Höhe bzw. den Verlauf der Spiegel beeinflusst, injizierten wir eine einmalige Dosis von 1,33 mg/kg KG Tobramycin i.m. bei je 15 Tieren entweder 1/2 Stunde vor oder 8 bzw. 72 Stunden nach einer standardisierten Operation am lateralen Femur-Condylus. Jeweils 2 Stunden nach der Antibiotikum-Injektion entnahmen wir erstmalig das Material für die Spiegelbestimmungen.

Gesondert wurde der operationsunabhängige Verlauf des Serumspiegels bei 3 Versuchstieren ermittelt.

Der operative Eingriff hatte keinen Einfluß auf die Höhe der Serum-, Spongiosa- sowie Blutmarkspiegel. Eine entsprechende Prüfung war wegen unzureichender Meßwerte bei den Corticalis-Spiegeln nicht möglich. Es zeigte sich eine verzögerte Diffusion des Tobramycins in das (8 Stunden alte) Haematom. In der Spongiosa, dem Blutmark sowie frischem Haematom fanden sich den zeitlich entsprechenden Serumspiegeln gleich hohe Tobramycin-Konzentrationen.

Unter Bezug auf die Literaturergebnisse neuerer Antibiotika-Spiegelbestimmungen im Knochengewebe lassen sich unsere abweichenden Befunde dadurch erklären, daß immer ein großer blutanteiliger Antibiotikumgehalt in den Gewebeproben mitbestimmt worden war. Die ermittelten Tobramycinspiegel sind als Durchschnittskonzentrationen aufzufassen, die keine Aussage über die wahren intra- und extravasalen Wirkstoffmengen in den Knochenproben zulassen.

Die Versuche zur Frage der Beeinflussbarkeit eines akuten Knochen- bzw. Gelenkinfektes durch eine systemische Antibiotika-Prophylaxe wurden an insgesamt 70 Kaninchen durchgeführt.

In Vorversuchen (30 Tiere) entwickelten wir ein Modell für eine reproduzierbare exogene Knochen- sowie Gelenkinfektion.

Es standen 2 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme unbekannter Virulenz zur Verfügung. Wir kamen zu dem Ergebnis, daß ein Stamm virulenter war. Mit diesem bewirkte eine Infektionsdosis von 10^8 Keimen unbehandelt in jedem Fall eine manifeste Knochen- oder Gelenkinfektion und zusätzlich eine Reduzierung des Allgemeinzustandes.

In den Hauptversuchen wurde eine Kontroll- und Testgruppe von jeweils 20 Tieren gebildet. In jeder Gruppe injizierten wir je 10 Kaninchen 10^8 Bakterien in eine Knochenwunde, den anderen die gleiche Bakterienzahl in das Kniegelenk. Von der Kontrollgruppe verstarb 1 Tier während der Operation, 2 im Verlauf der 7-tägigen Beobachtungszeit. Alle 17 Überlebenden entwickelten die geforderte lokale Knochen- oder Gelenkentzündung und zeigten einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Die mikrobiologische Untersuchung (einschließlich der beiden postoperativ verstorbenen Tiere) war immer positiv.

In der Testgruppe begannen wir 30 Minuten vor der Bakterieninokulation eine systemische Antibiotika-Prophylaxe mit Tobramycin und setzten diese für insgesamt 3 Tage fort (9 Einzelinjektionen von 1,33 mg/kg KG Tobramycin i.m., alle 8 Stunden).

Die manifeste Knochen- bzw. Gelenkinfektion konnte nicht verhindert werden. Ein knocheninfiziertes Tier verstarb am ersten postoperativen Tag, die mikrobiologische Untersuchung der Wunde ergab einen positiven Befund.

4 Tage nach Beendigung der antibiotischen Behandlung war lediglich bei einem Kaninchen (aus der gelenkinfizierten Gruppe) kein Bakteriennachweis möglich, bei den anderen 18 Tieren konnte aus dem Untersuchungsmaterial der Knochenwunde oder dem Gelenk massenhaft *Pseudomonas aeruginosa* angezüchtet werden.

Das Literaturstudium klinischer Untersuchungen ergab, daß in der operativen Orthopädie einige Eingriffe mit einer relativ hohen Wundinfektionsrate belastet sind. Es sind dies Operationen an der Wirbelsäule, dem Hüftgelenk sowie der Oberschenkel/Knie-Region.

Von 20 klinischen Untersuchungen, in denen der Frage der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit einer systemischen Antibiotika-Prophylaxe nachgegangen wurde, ließ sich nur aus 2 statistisch abgesicherten Studien (beide bei der Totalendoprothese des Hüftgelenkes) auf die Wirksamkeit dieser prophylaktischen Maßnahme schließen.

Es wurde das Erregerspektrum postoperativer Wundinfektionen sowie die Herkunft der Infektionserreger analysiert und unter Einbeziehung der Ergebnisse aus den Tierversuchen die unsichere Wirkung der systemischen Antibiotika-Prophylaxe diskutiert.

Diese kann deshalb - unter Berücksichtigung der aufgetretenen Nebenwirkungen - bei orthopädischen Eingriffen nicht als prophylaktische Maßnahme zur Senkung der postoperativen Wundinfektionsrate empfohlen werden.

7.

Literaturverzeichnis

- 1 AHLBERG, A., A.S. CARLSSON, L. LINDBERG: Hematogenous Infection in Total Joint Replacement.
Clin. Orthop. and Related Res. 137 (1978) 69
- 2 ALEXANDER, J.K., E.W. DENNIS, W.G. SMITH, K.H. AMAD, W.C. DUNCAN, R.C. AUSTIN: Blood Volume, Cardiac Output, and Distribution of Systemic Blood Flow in Extreme Obesity.
Cardiovasc. Res. Ctr. Bull 1 (1963) 39
- 3 ALEXANDER, J.W., W.A. ALTMEIER: Penicillin Prophylaxis of Experimental Staphylococcal Wound Infections.
Surg., Gyn. & Obstet. 120 (1965) 243
- 4 ARTZ, T., J. MACES, E. SALVATI, B. JACOBS, W. WILSON: Haematogenous infection of total hip replacements: A report of four cases.
Report at the 42nd annual meeting of The American Academy of Orthopaedic Surgeons (1975)
- 5 BALBONI, V.G., I.M. SHAPIRO, D.M. KYDD: The Penetration of Penicillin into Joint Fluid Following Intramuscular Administration.
Amer. J. Med. Sciences 210 (1945) 588
- 6 BARDENHEIER, J.A., H.C. MORGAN, W.G. STAMP: Treatment and Sequelae of Experimentally Produced Septic Arthritis.
Surg., Gyn. & Obstet. 121 (1966) 249
- 7 BECKENBAUGH, R.D., D.M. ILSTRUP: Total Hip Arthroplasty. A Review of 333 Cases with Long Follow-up.
J. Bone and Joint Surg. 60-A (1978) 306
- 8 BENSON, M.K.D., S.P.F. HUGHES: Infection following total hip replacement in a general hospital without special orthopaedic facilities.
Acta Orthop. Scand. 46 (1975) 968
- 9 BOITZY, A., H. ZIMMERMANN: Komplikationen bei Totalprothesen der Hüfte.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 66 (1969) 192
- 10 BOWERS, W.H., F.C. WILSON, W.B. GREEN: Antibiotic Prophylaxis in Experimental Bone Infections.
J. Bone and Joint Surg. 55-A (1973) 795

- 11 BOYD, R.J.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 12 BRADY, L.P., W.F. ENNEKING, J.A. FRANCO: The effect of operating-room environment on the infection rate after Charnley low-friction total hip replacement.
J. Bone and Joint Surg. 57-A (1975) 80
- 13 BRUUN, J.N.: Post-operative wound infection.
Acta Medica Scandinavica, Suppl. 514 (1970)
- 14 BUCHHOLZ, H.W., H.D. GARTMAN: Infektionsprophylaxe und operative Behandlung der schleichenden tiefen Infektion bei der totalen Endoprothese.
Chirurg 43 (1972) 446
- 15 BUCHHOLZ, H.W.: Tiefe Infektionen nach alloplastischem Hüftgelenkersatz.
Langenbecks Arch. Chir. 334 (1973) 547
- 16 BUCHHOLZ, H.W., E. ENGELBRECHT, J. RÖTTGER, A. SIEGEL: Erkenntnisse nach Wechsel von über 400 infizierten Hüftendoprothesen.
Orthop. Praxis 12 (1976) 1 117
- 17 BURKE, J.F.: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions.
Surgery 50 (1961) 161
- 18 BURKE, J.F.: Identification of the Sources of Staphylococci Contaminating the Surgical Wound during Operation.
Ann. Surg. 158 (1963) 893
- 19 BURRI, C.: Posttraumatische Osteitis. Aktuelle Probleme in der Chirurgie. Bd. 18
Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1974
- 20 CARLSSON, A.S., L. LIDGREN, L. LINDBERG: Prophylactic Antibiotics Against Early and Late Deep Infections After Hip Replacements.
Acta Orthop. Scand. 48 (1977) 405
- 21 CHARNLEY, J., N. EFTEKHAR: Postoperative Infection in Total Prosthetic Replacement Arthroplasty of the Hip-Joint. With Special Reference to the Bacterial Content of the Air of the Operating Room.
British J. Surg. 56 (1969) 641

- 22 CHARNLEY, J.: Postoperative Infection after Total Hip Replacement with Special Reference to Air Contamination in the Operating Room.
Clin. Orthop. and Related Res. 87 (1972) 167
- 23 CHOW, A., R. HECHT, R. WINTERS: Gentamicin and carbenicillin penetration into the septic joint.
New Engl. J. Med. 285 (1971) 178
- 24 COLLIS, D.K., K. STEINHAUS: Total Hip Replacement without Deep Infection in a Standard Operating Room.
J. Bone and Joint Surg. 58-A (1976) 446
- 25 COLLIS, D.K.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 26 CRASSELT, C., M. THALLWITZ: Zur Wundheilungsstörung in der Orthopädie.
Beitr. Orthop. 18 (1971) 373
- 27 CROWE, C.C., E. SANDERS: Sisomicin: Evaluation in Vitro and Comparison with Gentamicin and Tobramycin.
Antimicrob. Agents Chemother. (1973) 24
- 28 CRUSE, P.J.E., R. FOORD: A Five-Year Prospective Study of 23 649 Surgical Wounds.
Arch. Surg. 107 (1973) 206
- 29 CUNHA, B.A., H.A. GOSSLING, H.S. PASTERNAK, C.H. NIGHTINGALE, R. QUINTILIANI: The Penetration Characteristics of Cefazolin, Cephalothin and Cephadrine into Bone in Patients undergoing Total Hip Replacement.
J. Bone and Joint Surg. 59-A (1977) 856
- 30 DAIKOS, G.K., J. KOSMIDIS, C. STATEAKIS, A. ANYFANTIS, T. FLAKOUTSIS, B. PAPATHANASSIOUS: Bioavailability of Cefuroxime in Various Sites including Bile, Sputum and Bone.
Proc. roy. Soc. Med. 70 (1977) 38
- 31 DAVIDSON, A.I.G., C. CLARK, G. SMITH: Postoperative Wound Infection. A Computer Analysis.
British J. Surg. 58 (1971) 333
- 32 DEE, T.H., F. KOZIN: Gentamicin and Tobramycin Penetration into Synovial Fluid.
Antimicrob. Agents Chemother. (1977) 548

- 33 DERIAN, P.S., B.M. GREEN: Postoperative Wound Infections.
5-Year Review of 1 163 Consecutive Operative Orthopaedic Patients.
Amer. Surg. 32 (1966) 388
- 34 DRAKE, C.T., E. GILDMAN, R.L. NICHOLS, K. PIATRUSKA,
L.M. NYHUS: Environmental Air and Airborne Infections.
Persönliche schriftliche Mitteilung 1977
- 35 DRUTZ, D.J., W. SCHAFFNER, J.W. HILLMAN, M.G. KOENIG:
The Penetration of Penicillin and Other Antimicrobials
into Joint Fluid.
J. Bone and Joint Surg. 49-A (1967) 1 415
- 36 EAGLE, H.: Experimental approach to the problem of treatment
failure with penicillin. I. Group: A streptococcal
infection in mice.
Amer. J. Med. 13 (1952) 389
- 37 EFTEKHAR, N.S., F.E. STINCHFIELD: Total Replacement of the
Hip Joint by Low Friction Arthroplasty.
Orthop. Clin. North America 4 (1973) 483
- 38 ENNEKING, W.F.: Bacteriological studies of alteration in
operating room environmental contamination with "clean
room".
Vortrag: III. American College of Surgeons. Symposium
of Control of Surgical Infections, Washington D.C. 1972
- 39 ERICSON, C., L. LIDGREN, L. LINDBERG: Cloxacillin in the
Prophylaxis of Postoperative Infections of the Hip.
J. Bone and Joint Surg. 55-A (1973) 808
- 40 EVASKUS, D.S., D.M. LASKIN, A.V. KROEGER: Penetration of
Lincomycin, Penicillin and Tetracyclin into Serum and
Bone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 130 (1969) 89
- 41 FEIGIN, R.D., L.K. PICKERING, D. ANDERSON, R.E. KEENEY,
P.G. SHACKLEFORD: Clindamycin treatment of osteomyelitis
and septic arthritis in children.
Pediatrics 55 (1975) 213
- 42 FICHTNER, H.J.: Kann auf den prophylaktischen Gebrauch
von Antibiotika bei orthopädischen Operationen ver-
zichtet werden?
Chirurg 39 (1968) 240

- 43 FIELDING, J.W.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 44 FITZGERALD, R.H., L.R.A. PETERSON, J.A. WASHINGTON, R.E. van SCOY, M.B. COVENTRY: Bacterial Colonization of Wounds and Sepsis in Total Hip Arthroplasty. J. Bone and Joint Surg. 55-A (1973) 1 242
- 45 FITZGERALD, R.H., D.R. NOLAN, D.M. ILSTRUI, R.E. van SCOY, J.A. WASHINGTON, M.B. COVENTRY: Deep Wound Sepsis following Total Hip Arthroplasty. J. Bone and Joint Surg. 59-A (1977) 847
- 46 FITZGERALD, R.H.: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in bone. Symposium Posttraumatische Osteomyelitis, Duisburg 1978
- 47 FITZGERALD, R.H.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 48 FOGELBERG, E.V., E.K. ZITZMANN, F.E. STINCHFIELD: Prophylactic Penicillin in Orthopaedic Surgery. J. Bone and Joint Surg. 52-A (1970) 95
- 49 FRAENKEL, E.: Untersuchungen über die Menschenpathogenität des *Bacillus pyocyaneus*. Virchows Archiv 183 (1906) 405
- 50 FRANCO, J.A., H. BAER, W.F. ENNEKING: Airborne Contamination in Orthopedic Surgery. Clin. Orthop. and Related Res. 122 (1977) 231
- 51 GEDDES, A.M., J.A.D. GOODALL, C.F. SPEIRS, A.P. GILLET, J. ANDREWS, J.D. WILLIAMS: Clinical and Laboratory Studies with Tobramycin. Chemotherapy 20 (1974) 245
- 52 GERACI, J.E., F.R. HEILMAN, D.R. NICHOLS, W.E. WELLMAN, G.T. ROSS: Some Laboratory and Clinical Experiences with a New Antibiotic, Vancomycin. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 31 (1956) 564
- 53 GIERHAKE, F.W.: Postoperative Wundheilungsstörungen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970

- 54 GRADY, J.E., K.F. STERN: Penetration of lincomycin into bone.
Antimicrob. Agents Chemother. (1966) 201
- 55 GRIECO, M.H.: Pseudomonas Arthritis and Osteomyelitis.
J. Bone and Joint Surg. 54-A (1972) 1 693
- 56 GRÜN, L.: Möglichkeiten und Grenzen der Ermittlung von Infektionsquellen.
Zbl. Bakt. Hyg. (1978) 604
- 57 GUMP, D., R.L. LIPSON: The penetration of Cephalothin into synovial and other body fluids.
Curr. Ther. Res. 10 (1968) 583
- 58 HARRIS, W.H.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1979
- 59 HERRELL, W.E.: Tobramycin - Active Against Pseudomonas and Other Gram-Negative Microbes.
Clin. Med. 62 (1973) 12
- 60 HERRMANN, E.: Antibakterielle Chemoprophylaxe und Antibiotikatherapie in der operativen Orthopädie.
Z. Orthop. 11 (1973) 47
- 61 HIERHOLZER, G., H. KNOTHE, J. REHN: Penetration der Fusidinsäure in aseptisches Knochengewebe.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20 (1970) 1 473
- 62 HIERHOLZER, G., G. LINZENMEIER, R. KLEINING, G. HÖRSTER: Vergleichende Untersuchungen über die Konzentration von Cephacetril und Cephalothin im normalen und chronisch entzündeten Knochengewebe.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24 (1974) 1 501
- 63 HIERHOLZER, G., G. LINZENMEIER, R. KLEINING, G. HÖRSTER: Untersuchungen über die Diffusion verschiedener Cephalosporine in das Knochengewebe.
akt. traumatologie 4 (1974) 191
- 64 HIGGENS, C.E., R.E. KASTNER: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. II. Description of Streptomyces tenebrarius.
Antimicrob. Agents Chemother. (1967) 324

- 65 HIRSCH, H.L., H.L. FEFER, C.B. O'NEIL: A study of the diffusion of penicillin across the serous membranes of joint cavities.
J. Lab. Clin. Med. 31 (1946) 535
- 66 JAFFE, G., W. RAVREBY, B.R. MEYERS, S.Z. HIRSCHMAN: Clinical Study of the Use of the New Aminoglycoside Tobramycin for Therapy of Infections Due to Gram Negative Bacteria.
Antimicrob. Agents Chemother. (1974) 75
- 67 JANECKI, C.J., K.E. DeHAVEN, J.W. BENTON: Preoperative and Postoperative Management in Total Hip Reconstruction.
Orthop. Clin. North Amer. 4 (1975) 523
- 68 JEFFREY, J.S., S.A. SKLAROFF: Incidence of Wound Infection.
Lancet 15 (1958) 365
- 69 JELJASZEWICZ, J., J. BOHR: Surgical wound infection in Poland. Report from the Congress of the Hungarian Society of Surgeons, Budapest 1968
- 70 JESDINSKY, H.J.: Memorandum zur Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Therapiestudien.
F.K. Schattauer, Stuttgart-New York 1978
- 71 JOCSN, C.T.: The Diffusion of Antibiotics Through the Synovial Membrane.
J. Bone and Joint Surg. 37-A (1955) 107
- 72 JONES, G.B.: The Behavior of Penicillin in Synovial Cavities.
J. Bone and Joint Surg. 30-B (1948) 107
- 73 KAMME, C., L. LIDGREN, L. LINDBERG, P.-A. MARDH: Anaerobic bacteria in late infections after total hip arthroplasty.
Scand. J. Infect. Dis. 6 (1974) 161
- 74 KANYUCK, D.O., J.S. WELLES, J.L. EMMERSON, R.C. ANDERSON: The Penetration of Cephalosporin Antibiotics into Bone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 136 (1971) 997
- 75 KARL, R.C., J.J. MERTZ, F.J. VEITH, P. DINEEN: Prophylactic Antimicrobial Drugs in Surgery.
New Engl. J. Med. 275 (1966) 305

- 76 KESSLER, H.J., P. NAUMANN, J. KEMPF: Lincomycin serum and bone levels in the rat.
British J. Pharmacol. Chemother. 30 (1967) 627
- 77 KLASTERSKY, J., A. HENRI, C. HENSGENS, L. VANDENBORRE, D. DANEAU: Antipseudomonal Drugs: Comparative Study of Gentamicin, Sisomicin and Tobramycin in Vitro and in Human Volunteers.
Europ. J. Cancer 9 (1973) 641
- 78 KLASTERSKY, J., C. HENSGENS, A. HENRI, D. DANEAU: Comparative Clinical Study of Tobramycin and Gentamicin.
Antimicrob. Agents Chemother. (1974) 133
- 79 KNOTHE, H.: Die antimikrobielle Aktivität von Gentamicin, Sisomicin and Tobramycin.
Infection Suppl. 4 (1976) 294
- 80 KNOTHE, H.: Eigenschaften der Chemotherapeutika und deren Einfluß auf die körpereigene Flora.
Msch. Kinderheilk. 125 (1977) 262
- 81 KNOTHE, H.: Neue Aminoglykosid-Antibiotika: mikrobiologische Aspekte.
diagnostik & intensivtherapie 1 (1978) 1
- 82 KOCH, H., U. RIESSNER: Infektionsquellen der meist tödlich verlaufenden Pseudomonas-Sepsis und des Pseudomonas-Hospitalismus.
Med. Welt 19 (1968) 486
- 83 KOCH, K.F., J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic.
Antimicrob. Agents Chemother. (1970) 234
- 84 KOLB, R., I. JASCHEK, G. HITZENBERGER, H. PICHLER: Gegenüberstellung von Blutspiegelverläufen und Konzentrationskurven im Wundsekret nach Penicillin-Infusion.
Infection 4 (1976) 113
- 85 KOLCZUN, M.C., C.L. NELSON, M.C. McHENRY, T.L. GAVAN, F. LINOVICH: Antibiotic Concentrations in Human Bone. A Preliminary Report.
J. Bone and Joint Surg. 56-A (1974) 305

- 86 KRÄMER, J., H. WEUTA: Untersuchungen über Serum- und Knochenspiegel nach Injektion von Oxacillin und Carbenicillin.
Z. Orthop. 110 (1972) 216
- 87 KRÄMER, J., W. KLEIN, M. STEINHAUS, G. LENZ: Zur Vermeidung von Wundinfektionen in der operativen Orthopädie.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 80 (1974) 79
- 88 KREMER, K., E. MÜLLER: Antibiotikaprophylaxe in der Traumatologie. Chirurgische Aspekte.
Unfallheilkunde 82 (1979) 265
- 89 LEVISON, M.E., R. KNIGHT, D. KAYE: In Vitro Evaluation of Tobramycin, a New Aminoglycoside Antibiotic.
Antimicrob. Agents Chemother. (1972) 381
- 90 LEVISON, M.E., D. KAYE: In Vitro Comparison of Four Aminoglycoside Antibiotics: Sisomicin, Gentamicin, Tobramycin, and BB-K8.
Antimicrob. Agents Chemother. (1974) 667
- 91 LIDGREN, L.: Postoperative Orthopaedic Infections in Patients with Diabetes Mellitus.
Acta Orthop. Scand. 44 (1973) 149
- 92 LIDGREN, L., L. LINDBERG: Post-Operative Wound Infections in Clean Orthopaedic Surgery. A Review of a 5-year material.
Acta Orthop. Scand. 45 (1974) 161
- 93 LIDGREN, L., A. CARLSSON, L. LINDBERG: Antibiotikabehandlung bei infizierten totalen Gelenkplastiken.
Orthop. Praxis 5 (1976) 344
- 94 LIDWELL, O.M.: Sepsis in Surgical Wounds. Multiple Regression Analysis Applied to Records of Post-operative Hospital Sepsis.
J. Hyg. 59 (1961) 259
- 95 LINDBERG, L.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1979
- 96 LINZENMEIER, G., B. SCHÄFER, H. VOLK, M. GATCS: Bestimmungen der Konzentration von Lincomycin in chronisch entzündetem Knochen- und Weichteilgewebe des Menschen.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18 (1968) 204

- 97 LINZENMEIER, G.: Bakteriologische Probleme der post-traumatischen Osteomyelitis. In: Die posttraumatische Osteomyelitis. Hrsg. von Hierholzer, G., J. Rehn, Schattauer, Stuttgart-New York 1970
- 98 LISTER, J.: On the antiseptic Principle in the Practice of Surgery.
Lancet 2 (1867) 353
- 99 LOCKWOOD, W.R., J.D. BOWER: Tobramycin and Gentamicin Concentrations in the Serum of Normal and Anephric Patients.
Antimicrob. Agents Chemother. (1973) 125
- 100 LCDE, H., B. KEMMERICH, K. KOEPE, H. LANGHAACK: Vergleichend Pharmakokinetik und klinische Erfahrungen mit einem neuen Aminoglykosid-Derivat: Sisomicin.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 2 144
- 101 LODENKEMER, H., U. RÜHLCKE: Über die in "vitro" Bedingungen für den Nachweis der Anaerobier.
In: Die Behandlung der sekundär-chronischen Osteomyelitis. F. Enke, Stuttgart 1974
- 102 MACNAB, I.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 103 MAGUIRE, W.B.: The Use of Antibiotics, Locally and Systemically, in Orthopaedic Surgery.
Med. J. Australia 12 (1964) 412
- 104 MAGUIRE, W.B.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 105 MARSH, D.C., E.B. MATTHEW, R.H. TERSELLIN: Transport of Gentamicin into Synovial Fluid.
JAMA 228 (1974) 607
- 106 MERRYWEATHER, R., G.B. JONES: Total Knee Replacement. The Walldius Arthroplasty.
Orthop. Clin. North Amer. 4 (1973) 585
- 107 MEYERS, B.R., S.Z. HIRSCHMAN: Pharmacologic Studies on Tobramycin and Comparison with Gentamicin.
J. Clin. Pharmacology (1972) 321

- 108 MILES, A.A., E.M. MILES, J. BURKE: The Value and Duration of Defence Reactions of the Skin to Primary Lodgement of Bacteria.
British J. Exp. Path. 38 (1957) 79
- 109 MILES, A.A.: Large molecular substances as mediators of the inflammatory reaction.
Ann. NY Acad. Sci. 116 (1964) 855
- 110 MILLER, E.H., D.W. SEMIAN: Gram-Negative Osteomyelitis Following Puncture Wounds of the Foot.
J. Bone and Joint Surg. 57-A (1975) 535
- 111 MILLER, R., K. MURPHY, T. CESARIO: Pseudomonas infection of the Sternum and costal cartilages.
J. Thoracic and Cardiovasc. Surg. 76 (1978) 723
- 112 MORGAN, H.C., R.C. HERTEL, W.G. STAMP: Quantitative Barriers of Synovium to Penicillin.
Arch. Surg. 87 (1963) 450
- 113 MORGAN, H.C., W.G. STAMP, J.S. NICKEL: Quantitative Barriers of Infected Synovium to Penicillin.
South. Med. J. 58 (1965) 710
- 114 NABER, K.G., S.R. WESTENFELDER, P.O. MADSEN: Pharmacokinetics of the Aminoglycoside Antibiotic Tobramycin in Humans.
Antimicrob. Agents Chemother. (1973) 469
- 115 NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL, AD HOC COMMITTEE OF THE COMMITTEE ON TRAUMA, DIVISION OF MEDICAL SCIENCES: Postoperative Wound Infections: The Influence of Ultraviolet Irradiation of the Operating Room and of Various Other Factors.
Ann. Surg. 160 (1964) 32
- 116 NAUMANN, I.: Bakteriologische Gesichtspunkte beim Hospitalismus.
Zbl. Chir. 86 (1961) 1 899

- 117 NAUMANN, P.: The Change of Causative Agents in Wound Infection, Septicaemia and Meningitis in a 2 000-Bed Hospital from 1957 to 1968.
Bayer-Symposium III (1971) 37
- 118 NAUMANN, P.: Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotica-Therapie.
Internist 16 (1975) 407
- 119 NAUMANN, P.: Antibiotikaprophylaxe in der Traumatologie.
Mikrobiologische Aspekte.
Unfallheilkunde 82 (1979) 270
- 120 NAUMANN, P., H. ROSIN: Sisomicin versus Gentamicin: A Comparison of Serum Levels and Recovery in Urine.
Infection 7 (1979) 263
- 121 NELSON, J.D.: Antibiotic Concentrations in Septic Joint Effusions.
New Engl. J. Med. 284 (1971) 349
- 122 NORDEN, C.W.: Experimental Osteomyelitis. IV. Therapeutic Trials with Rifampin Alone and in Combination with Gentamicin, Sisomicin, and Cephalothin.
J. Inf. Dis. 132 (1975) 493
- 123 OLSSON, S.S., A. JERNBERGER, D. TRYGGÖ: Total Hip Replacement by the Müller-Charnley Prosthesis. A Follow-up Study of 238 Operations after 2 to 7 Years.
Acta Orthop. Scand. 50 (1979) 457
- 124 ORCHARD, R.A., W.G. STAMP: Early Treatment of Induced Suppurative Arthritis in Rabbit Knee Joints.
Clin. Orthop. and Related Res. 59 (1968) 287
- 125 OTTE, H.J., H. BRANDIS: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie.
Fischer, Stuttgart-New York 1978
- 126 PATTERSON, F.I., C.S. BROWN: The McKee-Farrar Hip Replacement
J. Bone and Joint Surg. 54-A (1972) 257
- 127 PATTERSON, F.F.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1979

- 128 PAVEL, A., R.L. SMITH, A. BALLARD, I.J. LARSON: Prophylactic Antibiotics in Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Study of 1 591 Cases.
South. Med. J. 70 (1977) 50
- 129 PLAUE, R., G. NEFF: Zur Infektrate orthopädisch-traumatologischer Operationen.
Z. Orthop. 111 (1973) 881
- 130 PLAUE, R., K. FABRICIUS, S. WYSOCKI: Cephalothinspiegel-Bestimmungen an menschlichen Geweben.
Chirurg 45 (1974) 274
- 131 PLAUE, R., K. FABRICIUS, W. BARDEMS: Untersuchungen über die Verteilung von Thienylcarbenicillin in menschlichen Geweben.
Chirurg 47 (1976) 331
- 132 PLAUE, R., O. MÜLLER, K. FABRICIUS, R.O. BETHKE: Untersuchungen über die Diffusionsrate von Cefamandol in verschiedene menschliche Gewebe.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 28 (1978) 2 343
- 133 PLAUE, R., R.O. BETHKE, K. FABRICIUS, O. MÜLLER: Kritische Untersuchungen zur Methodik von Antibiotikaspiegelbestimmungen in menschlichen Geweben.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 1979 (im Druck)
- 134 POLLARD, J.P., S.F.F. HUGHES, J.E. SCOTT, M.J. EVANS, M.K.D. BENSON: Antibiotic prophylaxis in total hip replacement.
British Med. J. 1 (1979) 707
- 135 PROTHERO, S.R., J.C. PARKES, F.E. STINCEFIELD: Complications after Low-Back Fusion in 1 000 Patients.
J. Bone and Joint Surg. 48-A (1966) 57
- 136 PULASKI, F.J., R.S. TUBBS: Inhibitory Effects of Kanamycin and Diffusion into Various Body Fluids.
Antibiot. Med. Clin. Ther. 6 (1959) 589
- 137 RÅF, L.: Staphylococcal Wound Infection Complicating Orthopaedic Operations.
Acta Orthop. Scand. 34 (1964) 289

- 138 RAPP, G.F., R.S. GRIFFITH, W.M. HEBBLE: The Permeability of Traumatically Inflamed Synovial Membrane to Commonly Used Antibiotics.
J. Bone and Joint Surg. 48-A (1966) 1 534
- 139 REICHEL, F.: Sekundärheilung und antibiotische Prophylaxe bei aseptischen orthopädischen Operationen.
Zbl. Chir. 6 (1976) 339
- 140 REICHEL, F.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 141 RIFF, L.J., G.G. JACKSON: Pharmacology of Gentamicin in Man.
J. Inf. Dis. 124 (1971) 98
- 142 ROSIN, H., A.M. ROSIN, J. KRÄMER: Determination of Antibiotic Levels in Human Bone: I. Gentamicin Levels in Bone.
Infection 2 (1974) 3
- 143 SALVATI, E.A., F.D. WILSON: Long-Term Results of Femoral-Head Replacement.
J. Bone and Joint Surg. 55-A (1973) 516
- 144 SASLAW, S., H.N. CARLISLE, M. MOHEIMANI: Comparison of Tobramycin, Gentamicin, Colistin, and Carbenicillin in Pseudomonas Sepsis in Monkeys.
Antimicrob. Agents Chemother. (1972) 164
- 145 SCALES, J.T., A.G. TOWERS, P.M. ROANTREE: The Influence of Antibiotic Therapy on Wound Inflammation and Sepsis Associated with Orthopaedic Implants.
Acta Orthop. Scand. 43 (1972) 85
- 146 SCALES, J.T.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 147 SCHAFER, H.: Diskussionsbeiträge zur Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Unfalltagung in Bern 1972.
36. Jahrestagung.
Hefte Unfallheilkunde (1973) 114
- 148 SCHAFFAN, H.H.: Die antimikrobielle Wirksamkeit von Sisomicin. I: In-vitro-Aktivität von Sisomicin im Vergleich mit Tobramycin, Gentamicin, Amikacin und Kanamycin.
Infection 4 (1976) 34

- 149 SCHEER, E.: Sisomicin (Extramycin) - tierexperimentelle Untersuchungen zur Kinetik und Wirksamkeit. Therapeutische Berichte d. Bayer AG, Leverkusen (1977) 36
- 150 SCHEMAN, L., M. JANOTA, P. LEWIN: The Production of Experimental Osteomyelitis. Preliminary Report. JAMA 117 (1941) 1 525
- 151 SCHONHOLTZ, G.J., C.A. BORGIA, J.D. BLAIR: Wound Sepsis in Orthopaedic Surgery. J. Bone and Joint Surg. 44-A (1962) 1 518
- 152 SCHONHOLTZ, G.J.: Maintenance of Aseptic Barriers in the Conventional Operating Room. J. Bone and Joint Surg. 58-A (1976) 439
- 153 SCHONHOLTZ, G.J.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 154 SCHOUTENS, E., M.F. WANDERLINDEN, E. YOURASSOWSKY: Tobramycin: Clinical and microbiological evaluation. Int. J. Clin. Pharmacol. 83 (1973) 207
- 155 SCHROEDER, S.A., D. CATINO, P. TOALA, M. FINLAND: Chronic Pseudomonas Osteomyelitis. Report on the Use of Gentamicin Sulphate in Three Cases. J. Bone and Joint Surg. 52-A (1970) 1 611
- 156 SCHULITZ, K.F.: Infektionsprophylaxe - Wundheilungsstörungen. Z. Orthop. 115 (1977) 534
- 157 SCHULITZ, K.F., W. WINKELMANN: Erregerspezifische Probleme bei der Therapie der chronischen Osteomyelitis. Orthop. Praxis 14 (1978) 736
- 158 SCHULITZ, K.F., W. WINKELMANN, B. SCHOENING: Prophylactic Antibiotics in Alloarthroplasty of the Hip Joint. Arch. Orthop. Traumat. Surg. 1979 (im Druck)

- 159 SCHURMAN, D.J., B.L. JOHNSON, H.C. AMSTUTZ: Knee Joint Infections with *Staphylococcus aureus* and *Micrococcus Species*.
J. Bone and Joint Surg. 57-A (1975) 40
- 160 SCHURMAN, D.J., B.L. JOHNSON, G. FINERMAN, H.C. AMSTUTZ: Antibiotic Bone Penetration. Concentrations of Methicillin and Clindamycin Phosphate in Human Bone Taken During Total Hip Replacement.
Clin. Orthop. and Related Res. 111 (1975) 142
- 161 SCHWAN, A., S. BENGTSSON, A. HAMBRÆUS, G. LAURELL: Airborne Contamination and Postoperative Infection after Total Hip Replacement.
Acta Orthop. Scand 48 (1977) 86
- 162 SIMON, C., W. STILLE: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis.
Schattauer, Stuttgart-New York 1973
- 163 SIMON, C.: Antibiotikaspiegel in Serum, Speichel, Tränen- und Hautbläschenflüssigkeit.
Infection 4 (1976) 79
- 164 SIMON, V.K., E.U. MÜSINGER, V. MALERCZY: Pharmacokinetic Studies of Tobramycin and Gentamicin.
Antimicrob. Agents Chemother. (1973) 445
- 165 SKINSNES, O.K.: The relationship of biological defense mechanisms to the antibiotic activity of penicillin. II. The modifying influence of penicillin on the histopathological pattern of pneumococcus infection in normal and debilitated rats and guinea pigs.
J. Inf. Dis. 83 (1948) 101
- 166 SMILACK, J.D., W.R. FLITTIE, T.W. WILLIAMS: Bone Concentrations of Antimicrobial Agents after Parenteral Administration.
Antimicrob. Agents Chemother. (1976) 169
- 167 SOTO-PAUL, R., L. SAEZ: Prophylactic Use of Antibiotics in Orthopaedic Surgery. A Ten-Year Study.
J. Bone and Joint Surg. 53-A (1971) 395

- 168 STARK, W.M., M.M. JOEHN, N.G. KNOX: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis.
Antimicrob. Agents Chemother. (1967) 314
- 169 STEVENS, D.B.: Postoperative Orthopaedic Infections. A Study of Etiological Mechanisms.
J. Bone and Joint Surg. 46-A (1964) 96
- 170 STINCHFIELD, F.E.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1979
- 171 STOLLE, D., P. NAUMANN, K. KREMER, D. LOCSE: Antibiotika-Prophylaxe in der Traumatologie.
Hefte Unfallheilkunde (im Druck)
- 172 STÜRMER, K.M., D. SCHÜTTE, G. LINZENMEIER, K.P. SCHMIT-NEUERBURG: Clindamycin im gesunden und infizierten Knochen bei posttraumatischer Osteomyelitis.
Symposium Posttraumatische Osteomyelitis, Duisburg (1978)
- 173 TACHDJIAN, M.O., E.L. COMPERE: Postoperative Wound Infections in Orthopedic Surgery. Evaluation of Prophylactic Antibiotics.
J. Internat. Coll. Surgeons 28 (1957) 797
- 174 TACHDJIAN, M.O.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1979
- 175 TEPLITZ, C.: The role and pathogenesis of "vasculitis" and haematogenous visceral lesions in experimental Pseudomonas septicemia.
Ann. Res. Progress Report U.S. Army Surgical Research Unit. Fort Sam, Houston, Texas 1963
- 176 TEPLITZ, C., D. DAVIS, A. MASON, J. MONCRIEF: Pathogenesis of Experimental Pseudomonas Burn Wound Sepsis.
J. Surg. Res. 5 (1964) 200
- 177 TIESLER, E., J. OKEKE: Vergleichende Spiegelbestimmungen einiger Cephalosporin-Derivate in Serum und in Gewebs-homogenaten im Tierversuch.
Klinikarzt 5 (1976) 879
- 178 THIERSE, L.: Erfahrungen mit Refobacin-Falacos im Hinblick auf die tiefen Spätinfektionen nach Hüftendoprothesenoperationen. Eine 4-Jahres-Studie.
Z. Orthop. 116 (1978) 847

- 179 THOMAS, L.: Cortisone, ACTH and Infection.
Bull. New York Acad. Med. 21 (1955) 485
- 180 VACEK, V., M. HEJZLAR, R. PAVLANSKY: Penetration of
Lincomycin into Bone in Man.
Proc. Fifth Int. Congr. Chemother. 1 (1967) 345
- 181 VACEK, V., M. HEJZLAR, M. SLAVIK, R. PAVLANSKY: Penetration
of Clindamycin into Bone in Man.
Chemotherapy 17 (1972) 22
- 182 VASEY, H.: L'infection postoperatoire dans un service
d'orthopedie et de chirurgie de l'appareil moteur.
Habilitation, Genf 1971
- 183 VASEY, H.: Antibiothérapie prophylactique en chirurgie de
l'appareil moteur.
Helv. chir. Acta 45 (1978) 497
- 184 VASEY, H.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1979
- 185 VENT, J., H. LATURNUS: Bestimmung der Knochenkonzentration
des neuen antibakteriellen Chemotherapeutikums Azlocillin.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 90 (1977) 259
- 186 VENT, J., H. LATURNUS, G. LENZ: Zur Beeinflussung der
Wundheilungsstörungen in der operativen Orthopädie.
Z. Orthop. 116 (1978) 36
- 187 VIEK, F.: Concentrations of Sodium Nafcillin in Pathological
Synovial Fluid.
Antimicrob. Agents Chemother. (1962) 379
- 188 VISURI, T., P. ANTILA, L.E. LAURENT: A Comparison of
Dicloxacillin and Ampicillin in the Antibiotic Prophylaxis
of Total Hip Replacement.
Ann. Chir. et Gyn. 65 (1976) 58
- 189 VOLLENBRUCK, I.: Gentamicin- und Tetracyclinspiegel im
Knochen des Menschen.
Med. Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (1972)
- 190 WAITZ, J.A., E.L. MOSS, C.G. DRUBE, M.J. WEINSTEIN:
Comparative Activity of Sisomicin, Gentamicin, Kanamycin,
and Tobramycin.
Antimicrob. Agents Chemother. (1972) 431

- 191 WALTER, A.M., L. HEILMEYER: Antibiotika-Fibel.
G. Thieme, Stuttgart 1975
- 192 WANNESKE, M.: Chemotherapie aus chirurgischer Sicht.
Symposium Posttraumatische Osteomyelitis, Duisburg (1978)
- 193 WANTSCHURA, M.: Prophylactic Antibiotic Therapy in Hip
Arthroplasties.
Acta Orthop. Scand. 44 (1973) 752
- 194 WEBER, B.G., G. STÜHMER, R. MEIERHANS: Sterile Operations-
boxen.
Z. Orthop. 109 (1971) 803
- 195 WEIDMANN, E.: Luftkeimzahlbestimmungen in Operationssälen.
Z. Orthop. 113 (1975) 29
- 196 WEINSTEIN, L.: Superinfection: A complication of antimicrobial
therapy and prophylaxis.
Amer. J. Surg. 107 (1964) 704
- 197 WERNER, C.A., V. KNIGHT, W. McDERMOTT: Absorption and
Excretion of Terramycin in Humans: Comparison with
Aureomycin and Chloramphenicol.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 74 (1950) 261
- 198 WHITCOMB, J.G.: Laminar Flow devices in Critical Hospital
Areas. Technical Lecture Series on Industry and Microbial
Contamination Control.
Stanford University, Palo Alto, Calif. (1969)
- 199 WIGGINS, C.E., C.L. NELSON, R. CLARKE, G.H. THOMPSON:
Concentration of Antibiotics in Normal Bone after
Intravenous Injection.
J. Bone and Joint Surg. 60-A (1978) 93
- 200 WILLKENS, R.F., L.A. HEALEY, J.L. DECKER: Acute Infectious
Arthritis in the Aged and Chronically Ill.
Arch. Intern. Med. 106 (1960) 354
- 201 WILSON, F.C., J.N. WORCESTER, F.D. COLEMAN, W.E. BYRD:
Antibiotic Penetration of Experimental Bone Hematomas.
J. Bone and Joint Surg. 53-A (1971) 1 622

- 202 WILSON, P.D., H.C. AMSTUTZ, A. CZERNIECKI, E.A. SALVATI,
D.G. MENDES: Total Hip Replacement with Fixation by
Acrylic Cement.
J. Bone and Joint Surg. 54-A (1972) 207
- 203 WILSON, P.D.: Persönliche schriftliche Mitteilung 1978
- 204 van WINGERDEN, G.I., V. LOLANS, G.G. JACKSON: Experimental
Pseudomonas Osteomyelitis.
J. Bone and Joint Surg. 56-A (1974) 1 452
- 205 WINKELMANN, W., K.P. SCHULITZ, B. SCHOENING: Die Infektions-
Prophylaxe durch Antibiotika bei größeren orthopädischen
Eingriffen (mit Ausnahme der Totalendoprothese).
Z. Orthop. 1979 (im Druck)
- 206 WINNETT, A.R., A.M. WILEY: Endogenous factors in wound
infections.
J. Bone and Joint Surg. 56-A (1974) 588
- 207 WOLF, L., G. HOPPENKAMPS: Erfahrungen mit dem ultrasterilen
Operationsraum bei Implantation von Endoprothesen.
Orthop. Praxis 14 (1978) 698
- 208 WOOD, D.D.B., T.F. SILVY, A.T. MARSTON, C.W. HCWE:
Relationship of Operating Room Carriers of Staphylococcus
Aureus to Wound Infections.
Surgical Forum XII (1961) 112
- 209 WOOD, W.B., M.E. SMITH: An Experimental Analysis of the
Curative Action of Penicillin in Acute Bacterial
Infections.
J. Exper. Med. 103 (1956) 487
- 210 WYSOCKI, S.: Gewebespiegel verschiedener Antibiotika beim
Menschen.
Med. Habilitationsschrift Heidelberg (1970)
- 211 WYSOCKI, S.: Lincomycin in Bone Infection.
Med. Dig. 6 (1971) 20

